

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/006369

International filing date: 31 March 2005 (31.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-102638  
Filing date: 31 March 2004 (31.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 20 May 2005 (20.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 3 1 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 1 0 2 6 3 8

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号

J P 2 0 0 4 - 1 0 2 6 3 8

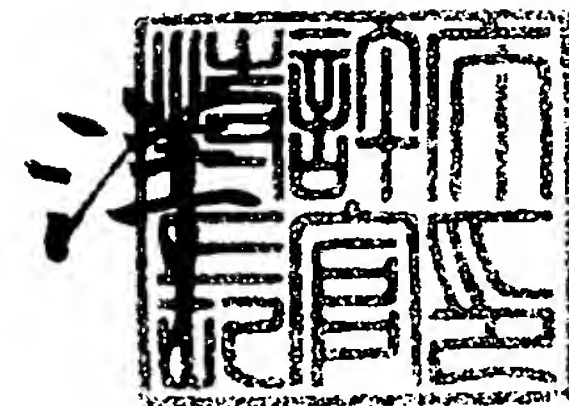
The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

出 願 人  
Applicant(s): ニプロ株式会社

2 0 0 5 年 4 月 2 7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】	特許願
【整理番号】	16-030
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	A61L 24/00
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
【氏名】	守永 幸弘
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
【氏名】	神村 亮介
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
【氏名】	松田 和久
【特許出願人】	
【識別番号】	000135036
【氏名又は名称】	ニプロ株式会社
【代表者】	佐野 實
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	003919
【納付金額】	21,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1
【物件名】	図面 1
【物件名】	要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

生分解性基材層と、癒着防止層とを有する癒着防止膜において、生分解性基材層周辺部に組織挟持部を設けてなる癒着防止膜。

【請求項 2】

生分解性基材層が、コラーゲン、ポリ乳酸またはポリグリコール酸からなる請求項 1 に記載の癒着防止膜。

【請求項 3】

生分解性基材層が、織物、不織布、シートまたはスポンジである請求項 1 に記載の癒着防止膜。

【請求項 4】

癒着防止層の原材料が、コラーゲン、ゼラチンまたはヒアルロン酸からなる請求項 1 に記載の癒着防止膜。

【請求項 5】

癒着防止層が、シートまたはスポンジである請求項 1 に記載の癒着防止膜。

【請求項 6】

コラーゲン不織布からなる生分解性基材層と、コラーゲンおよびヒアルロン酸の混合物のスポンジからなる癒着防止層を設けた癒着防止膜において、膜面に対する周辺部に組織挟持部を設けた請求項 1 に記載の癒着防止膜。

【請求項 7】

組織挟持部が生分解性基材層を膜面法線方向に二股にすることにより形成される請求項 1 に記載の癒着防止膜。

【請求項 8】

生分解性基材層と、癒着防止層からなる 2 層の膜状物を作製し、該膜状物 2 枚を、該生分解性基材層が対になるように重ねあわせた後、中央部のみを接着または縫製することで得られる癒着防止膜。

【請求項 9】

2 つの生分解性基材層を重ねあわせ、中央部のみを接着または縫製した後、該生分解性基材層の外表面に癒着防止層を設けることで得られる癒着防止膜。

【請求項 10】

生分解性基材層を、癒着防止層で挟んでなる 3 層の癒着防止膜を作製し、該生分解性基材層の外周部に切れ込みを設けることで得られる癒着防止膜。

【請求項 11】

生分解性基材層の外周部に切れ込みを設けた後、該生分解性基材層の外表面に癒着防止層設けることで得られる癒着防止膜。

【請求項 12】

生分解性基材層と癒着防止層とを有する癒着防止膜において、生分解性基材層周辺部を膜面法線方向に二股にすることを特徴とする癒着防止膜の製造方法。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 癒着防止膜および癒着防止膜の製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、損傷した組織の再生治療時における癒着を防止する癒着防止膜に関する。具体的には、損傷組織端を挟持する組織挟持部を設けてなる癒着防止膜および癒着防止膜の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

各種の外科手術においては、患部の切除、および損傷部位の修復などを行うことが多く、特に肺、心臓、肝臓、脳、消化器官または胆嚢などの各種臓器を対象とする場合には、その切断面や欠損部などに、該臓器の組織を覆っている膜状物を補填または補綴しなければ、その臓器の根本的な機能を損なう場合が多い。これらの処置を不完全に行うと、臓器の機能不全により死亡するか、もしくは生命の危機を逃れても、予後が大変悪くなる傾向が良く見受けられる。またこれらの補綴、補填部位での縫合固定が不良であると、該処置を行った臓器自身の機能はかろうじて維持できたとしても、これらの臓器から滲出または漏出した体液、消化液または内容物などにより感染、他臓器への攻撃または浸食を引き起こして生命の危機を招くこともある。

【0003】

また、該臓器の切断面や欠損部とその周辺組織、さらに、これら補綴または補填した膜状物と周辺組織との間には癒着が高頻度に発生し、その結果として、経時的に臓器の機能不全を誘発する事もある。このような各種の問題点を解決する目的で、臓器または該臓器の組織を覆う膜状物または癒着防止膜が、様々な材料により開発されている。

【0004】

癒着を防止する機構として、最も単純かつ効果的である方法は、損傷または欠損などにより傷ついた組織と、この組織に物理的に接触が可能である別の組織とを隔壁により接触させないことである。しかし、これを合成繊維などで行う場合、生体適合性の不足から、過度の石灰化、異物反応、炎症反応などの様々な不都合が生じてくる。また、隔壁として生体適合性材料を用いた場合であっても、材料自身が、損傷または欠損した組織と、それに対応する別組織との癒着を媒介してしまってはならない。これらの条件を満足する形態として、例えば、生分解性基材層と癒着防止膜層からなる層状の癒着防止膜が挙げられる。

【0005】

上記の癒着防止層として効果を発揮する材料としては、ヒアルロン酸またはゼラチンなどが挙げられる。これらの材料は主に動物などの生体より抽出、精製されるものであるから、生体適合性も良好であり、既に医薬品をはじめ、様々な医療分野で実用化が成されている。例えば、ヒアルロン酸を利用する癒着防止膜などが挙げられる（特許文献1～5）。

【0006】

しかし、これらの癒着防止膜を用いても、図3に示すような形態で損傷部を補填した場合には、損傷した組織端と周辺組織とが直接接触してしまう箇所が発生するために、損傷した組織端一周辺組織間の癒着が防止しづらいという問題が生じていた。

【0007】

【特許文献1】 特開昭61-234864号公報

【特許文献2】 特開平6-73103号公報

【特許文献3】 特公平7-30124号公報

【特許文献4】 特開平8-157378号公報

【特許文献5】 特開平8-333402号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

#### 【0008】

したがって、損傷した組織端周辺においても、損傷組織端と周辺組織との癒着も防止する効果を有する癒着防止膜の開発が求められている。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0009】

本発明は、

(1) 生分解性基材層と、癒着防止層とを有する癒着防止膜において、生分解性基材層周辺部に組織挟持部を設けてなる癒着防止膜、

(2) 生分解性基材層が、コラーゲン、ポリ乳酸またはポリグリコール酸からなる(1)に記載の癒着防止膜、

(3) 生分解性基材層が、織物、不織布、シートまたはスポンジである(1)に記載の癒着防止膜、

(4) 癒着防止層の原材料が、コラーゲン、ゼラチンまたはヒアルロン酸からなる(1)に記載の癒着防止膜、

(5) 癒着防止層が、シートまたはスポンジである(1)に記載の癒着防止膜、

(6) コラーゲン不織布からなる生分解性基材層と、コラーゲンおよびヒアルロン酸の混合物のスポンジからなる癒着防止層を設けた癒着防止膜において、膜面に対する周辺部に組織挟持部を設けた(1)に記載の癒着防止膜、

(7) 組織挟持部が生分解性基材層を膜面法線方向に二股にすることにより形成される(1)に記載の癒着防止膜、

(8) 生分解性基材層と、癒着防止層からなる2層の膜状物を作製し、該膜状物2枚を、該生分解性基材層が対になるように重ねあわせた後、中央部のみを接着または縫製することによって得られる癒着防止膜、

(9) 2つの生分解性基材層を重ねあわせ、中央部のみを接着または縫製した後、該生分解性基材層の外表面に癒着防止層を設けることにより得られる癒着防止膜、

(10) 生分解性基材層を、癒着防止層で挟んでなる3層の癒着防止膜を作製し、該生分解性基材層の外周部に切れ込みを設けることにより得られる癒着防止膜、

(11) 生分解性基材層の外周部に切れ込みを設けた後、該生分解性基材層の外表面に癒着防止層を設けることにより得られる癒着防止膜、および、

(12) 生分解性基材層と癒着防止層とを有する癒着防止膜において、生分解性基材層周辺部を膜面法線方向に二股にすることを特徴とする癒着防止膜の製造方法に関する。

#### 【発明の効果】

#### 【0010】

本発明は、生分解性基材層と、癒着防止層からなる癒着防止膜において、生分解性基材層周辺部に組織挟持部を設けてなる癒着防止膜を提供する。組織挟持部で損傷した組織端を挟持することにより、損傷組織端周辺における癒着を防止する。さらに生分解性基材層による効率的な組織再生を可能とする。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0011】

本発明の癒着防止膜は、生分解性基材層と、癒着防止層からなる癒着防止膜において、生分解性基材層周辺部に組織挟持部を設けてなることを特徴としている。組織とは、例えば胸膜、心膜、脳硬膜、漿膜などの生体組織膜が挙げられる。生分解性基材層と癒着防止層の積層形態は、最外層両面には癒着防止層、中間層には生分解性基材層を設けることが一般的である。また、癒着防止膜の膜面の面積が約 $1 \sim 200 \text{ cm}^2$ 、好ましくは約 $15 \sim 150 \text{ cm}^2$ であり、全体の厚さは約 $100 \mu\text{m} \sim 3.0 \text{ mm}$ 、好ましくは約 $0.5 \sim 8 \text{ mm}$ である。

#### 【0012】

本発明の癒着防止膜は、生分解性基材層周辺部に組織挟持部を設けてなることを特徴としている。組織挟持部とは、損傷した組織端を挟み込むことにより、組織端を保護すると同時に、周辺組織への癒着を防止する効果を有するものである。組織保持部の形態とし



ては、膜面法線方法に二股であることが好ましいがこれに限定されるものではない。また、組織保持部の大きさは、癒着防止膜の膜面の面積によるが、例えば、癒着防止膜の膜面の面積を100%とした場合、組織挟持部が有する面積は約0.5~90%、好ましくは5~75%、さらに好ましくは10~50%である。具体的には、癒着防止膜の膜面の面積が約100cm<sup>2</sup>の場合、生分解性基材層の最外周から約2cmの部分に挟持部を設けることで作成すればよい。

#### 【0013】

生分解性基材層とは、生体内に埋植した際に、生体適合性がよく、一定期間後に分解、吸収される原材料で作製されたものであり、具体的には、コラーゲン、ポリ乳酸およびポリグリコール酸などが挙げられ、好ましくは細胞接着および増殖性に優れるコラーゲンである。

#### 【0014】

コラーゲンは、例えば酵素可溶化コラーゲン、酸可溶化コラーゲン、アルカリ可溶化コラーゲンまたは中性可溶化コラーゲンなどが挙げられる。これらの可溶化コラーゲンとは、溶媒に溶解できるよう処理が施されたコラーゲンである。例えば、酸可溶化コラーゲン、アルカリ可溶化コラーゲン、酵素可溶化コラーゲンもしくは中性可溶化コラーゲンなどの可溶化コラーゲンが挙げられる。特に可溶化処理と同時にコラーゲンの抗原決定基であるテロペプチドの除去処理が施されているアテロコラーゲンが好適である。また、コラーゲンの由来については、ウシ、ブタ、鳥類、魚類、ウサギ、ヒツジ、ネズミまたはヒトなどの動物種の皮膚、腱、骨、軟骨もしくは臓器などから抽出されるものである。コラーゲンのタイプとしてはI型またはIII型などの分類可能なタイプのうちいずれかに限定されるものではない。

#### 【0015】

本発明の細胞支持体の形状としては、織布、不織布、スポンジまたはシートなどが好適に使用されるが、同様の効果が得られる形状であれば、限定されるものではない。

#### 【0016】

生分解性基材層として織布または不織布を用いる場合、これらの形状を構成する糸状物を製造する。糸状物の外径は約0.01~1000μm、好ましくは約0.05~200μmであり、さらに好ましくは約0.1~200μmである。上記糸状物の長さは、作製する織布または不織布の大きさに応じて種々選択される。

#### 【0017】

上記糸状物の製造方法は常法に従って成型することができる。例えば、コラーゲン糸状物は、コラーゲン水溶液から連続紡糸して製造することができる。コラーゲン水溶液の濃度は、使用するコラーゲンの種類により任意であり、紡糸可能であればどのような濃度でも構わないが、通常は約0.1~20重量%、このうち湿式紡糸では約1~10重量%程度が特に好適である。また、紡糸時のコラーゲンの吐出速度は、紡糸可能である範囲であれば任意である。紡糸の際、コラーゲン溶液の吐出に用いる装置は、汎用のギアポンプ、ディスペンサー、各種押し出し装置など何を用いても良いが、均一な紡糸を行うためには脈動が少なく安定してコラーゲン溶液を定量吐出できる装置が良い。また、紡糸を行う際の口金の孔径サイズは紡糸さえ可能であれば、特に限定はされないが、通常、約10~1000μm、好ましくは約50~700μmの範囲が用いられる。さらに口金の孔数は単数でも複数でも良い。口金の形状も特に限定はされず、紡糸可能であれば、例えばスリット状、各種形状などの物を用いても良い。

#### 【0018】

湿式紡糸で用いられる凝固浴としては、一般的にコラーゲンを凝固させうる溶媒、懸濁液、乳濁液もしくは溶液であれば特に限定はされないが、無機塩類水溶液、無機塩類含有有機溶媒、アルコール類、ケトン類またはこれらの任意の組み合わせが用いられる。無機塩類水溶液としては、硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、硫酸アンモニウム、塩化カルシウムもしくは塩化マグネシウムなどの水溶液、特に塩化ナトリウム、硫酸ナトリウムもしくは硫酸アンモニウムなどの水溶液が好ましい。これらの無機塩類をアルコール、アセト

ンに溶解もしくは分散させた無機塩類含有有機溶媒などを用いてもよく、この場合特に塩化ナトリウムのエタノール溶解もしくは分散溶液が好ましい。アルコール類としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アミルアルコール、ペンタノールもしくはヘキサノールなどの炭素数1から6のアルコール類またはエチレングリコールなどのグリコール類、好ましくはエタノールが挙げられる。ケトン類としてはアセトンまたはメチルエチルケトンなどが挙げられる。

#### 【0019】

上記凝固浴はコラーゲンの凝固のためだけではなく、後述する各種架橋剤との組み合わせにより、コラーゲンの凝固と架橋処理を同時に実施できる加工方法も有効である。たとえば、エタノールとグルタルアルデヒドを混和した溶液を、凝固処理と架橋処理を兼ね備えた凝固浴として使用した場合、両者の工程を一度に行うことができ、紡糸されたコラーゲン糸はそのまま架橋処理される。これらの同時処理は、工程の合理化だけではなく、希薄なコラーゲン溶液による紡糸や細径の糸を紡糸する際に非常に有効である。

#### 【0020】

生分解性基材層として、織布を選択した場合、糸状物の間隔は約0.01～500 $\mu$ m、好ましくは約0.1～200 $\mu$ mであり、各糸状物の間隔は均等であることが好ましい。

#### 【0021】

上記織布の製造方法は織り機などを用いた方法で製造することができる。ここで、織り機を使用する際に、糸状物が切断されることを防止するために、上記糸状物を経糸にして使用してもよい。上記経糸は市販されている経糸機などで製造することができる。織り機で作製された織布は、さらに何らかの処理を施してもよい。例えば、コラーゲン織布の場合、エタノールで洗浄し、減圧乾燥する事により、さらに良好なものを得ることができる。

#### 【0022】

また、生分解性基材層として、不織布を選択した場合、糸状物の間隔は約0.01～500 $\mu$ m、好ましくは約0.1～200 $\mu$ mであり、不織布を構成する糸状物間は、部分的に接触していてもよい。

#### 【0023】

上記不織布の例として例えば、糸状物を複数本平行に配列されてなる第1の層と、糸状物を複数本平行に配列されてなる第2の層との糸状物の配列方向のなす鋭角の角度が、約70°～90°である層状体を含む。さらに、第2の層の上に、糸状物が複数本平行に配列された第3の層を、該第2の層の糸状物の配列方向と、第3の層の糸状物の配列方向との糸状物の配列方向のなす鋭角の角度が約70°～90°である層状体も含まれる。つまり、本発明における層状体とは、不織布における一構造を意味するものであり、糸状物を複数本平行に配列されてなる奇数の層（ $2n+1$ 層、 $n$ は自然数）の糸状物の配列方向と、該奇数の層と接触した糸状物を複数本平行に配列されてなる偶数の層（ $2n$ 層または $2n+2$ 層、 $n$ は自然数）の糸状物とのなす鋭角の角度が、約70°～90°であるものを意味する。これらの層状体の総数は、約2～20層、好ましくは約4～16層である。このようにして作製された不織布を、本発明では以下層状不織布と呼ぶ。

#### 【0024】

また、生分解性基材としてシートを選択することができる。上記シートは、生分解性高分子の溶液を容器に展開し、乾燥させるなどの方法により成型することができる。例えば、コラーゲンシートは、特開平9-47503号公報に記載の方法またはこれに準ずる方法に従って作製することができる。具体的には、可溶化処理されたコラーゲン溶液をポリスチレン製またはポリ-4-フッ化エチレン製などのような撥水性の容器に流し込み、乾燥機の中で乾燥することで得ることができる。該コラーゲン溶液の濃度は約0.05～30重量%が好ましい。

#### 【0025】

さらに、細胞支持体としてスポンジの形態を選択することができる。本発明におけるス



ポンジとは、目視判定あるいは顕微鏡下に観察して、均一または不均一な大きさの多数の間隙を有する区画が連続または不連続に分散した多孔質を構成した状態をいう。ここで、スポンジの大きさは、組織損傷部の大きさに合わせて作製することが好ましい。

#### 【0026】

上記スポンジは常法によって作製することができる。例えば、目的の組織損傷部に合わせて作製した型に、生分解性高分子の溶液を流し込み、自然乾燥、真空乾燥、凍結融解、真空凍結乾燥などの方法により形成させる。充填後に凍結し、真空にて乾燥する真空凍結乾燥法で形成することが、スポンジを均一に形成する上で好ましい。溶液の濃度は、例えばコラーゲン溶液の場合、約0.05～30重量%である。充填するコラーゲン溶液の濃度を調節することにより、充填率が異なるスポンジをえることができる。また、乾燥条件は、例えばコラーゲン溶液の場合、約0.08 Torr以下の真空に保つことが好ましい。凍結乾燥後、型から取り出すことにより、スポンジを得ることができる。さらに、上記スポンジはプレスなどによって圧縮してもよい。

#### 【0027】

さらに生分解性基材層は、強度を向上させるためにさらに生分解性高分子溶液に浸漬、風乾してもよい。このような処理をバインダー処理という。バインダー処理における生分解性高分子は生分解性基材層と同じ物質を使用することが好ましい。生分解性基材層を生分解性高分子水溶液などに含浸させた後、自然乾燥、送風下乾燥、減圧乾燥、低温下乾燥または真空凍結乾燥などの適当な乾燥方法で乾燥を行い、織布または不織布の繊維同士を結合させる処理である。このバインダー処理により得られる生分解性基材層は、未処理の生分解性基材層よりもはるかに物理的強度が向上し、従って縫合強度も格段に向上する。要求される物理的強度の程度により、この含浸・乾燥の工程を1回～数10回以上繰り返しても差し支えない。また、バインダー処理を行う際の生分解性高分子物質の濃度は、例えば、コラーゲン溶液の場合、約0.05～30重量%、好ましくは約0.1～10重量%である。

#### 【0028】

本発明の癒着防止膜は、癒着防止層を設けることが特徴としている。癒着防止層は、組織再生時における損傷組織と周辺組織との癒着を防止する効果を有するものである。原材料として、具体的には、コラーゲン、ゼラチンまたはヒアルロン酸などが挙げられ、好ましくは癒着防止効果に優れたヒアルロン酸であり、特に好ましくは耐分解性を改善させたコラーゲンおよびヒアルロン酸の混合物である。ヒアルロン酸は動物由来、微生物由来のどちらでも良いが、医療用グレードのものが特に好適である。ヒアルロン酸はアルカリ金属（例、ナトリウム、カリウム）などの塩として用いてもよい。

#### 【0029】

さらに、上記癒着防止層の形状はシートまたはスポンジであることを特徴としている。シートまたはスポンジの製造方法は上記生分解性基材の製造方法と同様である。また、生分解性基材と癒着防止層とを組み合わせる方法は、例えば、コラーゲン不織布からなる生分解性基材層にコラーゲンとヒアルロン酸との混合物からなるスポンジの癒着防止層を直接形成する方法、またはコラーゲンとヒアルロン酸との混合物からなるスポンジの癒着防止層を別途で作製した後、癒着防止層および生分解性基材層とを、生分解性高分子溶液、例えば、コラーゲン、ヒアルロン酸またはコラーゲンとヒアルロン酸との混合物の水溶液などを用いて組み合わせる方法などがある。上記スポンジの作製における高分子物質溶液の濃度は、例えば、コラーゲンとヒアルロン酸との混合物（混合比1：1）の溶液の濃度は約0.05～30重量%が好ましい。

#### 【0030】

また、上記生分解性基材層および癒着防止層は必要によりさらに架橋処理を施してもよい。この架橋処理により、癒着防止膜の生体内における分解時間を適時制御することができる。架橋方法には、大別して物理的架橋方法と化学的架橋方法が存在する。物理的架橋処理法としては、γ線照射、紫外線照射、電子線照射、プラズマ照射、熱脱水架橋処理などがあげられる。特に癒着防止膜がコラーゲンからなる場合は、熱脱水架橋処理が好まし

い。熱脱水架橋処理では、コラーゲン糸状物が巻き取られた状態で減圧下加熱処理することにより物理的に架橋処理される。この架橋処理では、架橋温度と架橋時間により生体適合性と分解吸収性をコントロールすることが可能である。物理的架橋と化学的架橋はそれぞれ単独で行ってもよいし、併用してもよく、また併用する場合にはその順番は問わない。

#### 【0031】

化学的架橋反応に用いる架橋剤としては、架橋反応が可能であれば如何なる架橋剤でも使用可能である。例えばコラーゲンで成型された場合、アルデヒド類、エポキシ類、カルボジイミド類、イソシアネート類などが挙げられる。アルデヒド類としてはホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド、グリオキサルまたはジアルデヒドデンプンなど、エポキシ類としてはグリセロールジグリシジルエーテルなど、カルボジイミド類としては水溶性カルボジイミドなど、イソシアネート類としてはヘキサメチレンジイソシアネートなどが挙げられる。好ましくはグルタルアルデヒドである。架橋剤溶液の溶媒は特に限定されないが、水やエタノールなどが好適であり、特にエタノールが最適である。架橋剤溶液の濃度と浸漬時間により、分解吸収性と生体適合性をコントロールすることが可能である。架橋剤がグルタルアルデヒドである場合、溶液の濃度は、通常約0.001容量%～25容量%、好ましくは約0.01～1.0容量%である。

#### 【0032】

本発明の癒着防止膜の好適な実施態様は、コラーゲン不織布からなる生分解性基材層と、コラーゲンおよびヒアルロン酸の混合物のスポンジからなる癒着防止層を設けた癒着防止膜において、膜面に対する周辺部に組織挟持部を設けたものである。

#### 【0033】

本発明の癒着防止膜は、生分解性基材層と、癒着防止層からなる2層の膜状物2枚を、該生分解性基材層が対になるように重ねあわせ、中央部のみを接着または縫製により組織挟持部を設けたものである。上記2層の膜状物の作製方法は、上記したように生分解性基材層に直接癒着防止層を作製する方法または生分解性基材層および癒着防止層を別途で作製し、該生分解性基材層と癒着防止層とを組み合わせる方法などが挙げられる。

#### 【0034】

上記接着には、市販されている接着剤などを使用してもよいが、上記生分解性高分子溶液が好ましい。生分解性基材層と同様の生分解性高分子を用いることが更に好ましいが、これに限定されるものではない。また、接着に用いる溶液の濃度は、上記と同様約0.05～30重量%が好ましい。

#### 【0035】

上記縫製には、市販されている手術糸などを使用してもよいが、上記生分解性高分子で作製された糸状物で縫製することが好ましい。糸状物は上記で作製したものでよいが、これに限定されるものではなく、例えば、上記糸状物2～5本を縫糸にして作製したものをを用いてもよい。上記糸状物の製造方法は、市販の縫糸機を用いて容易に作製することができる。また、縫製の間隔は約1～20mm、好ましくは約2～10mmであり、ミシンピッチの間隔は約1～20mm、好ましくは約2～10mmである。

#### 【0036】

さらに本発明の癒着防止膜は、2つの生分解性基材層重ねあわせ、中央部のみを接着または縫製した後、該生分解性基材層の外表面に癒着防止層設けることで得られたものを含む。該生分解性基材層の外表面に癒着防止層設ける方法および接着または縫製の方法は上記の方法に従う。

#### 【0037】

また、本発明の癒着防止膜は、生分解性基材層を、癒着防止層で挟んでなる3層の癒着防止膜において、該生分解性基材層の外周部に切れ込みにより組織挟持部を設けたものである。上記3層の癒着防止膜の作製方法は、上記したように生分解性基材層に直接癒着防止層を作製する方法または生分解性基材層および癒着防止層を別途で作製し、該生分解性基材層と癒着防止層とを組み合わせる方法などが挙げられる。また、切れ込みは、ミクロ

トームまたはナイフなどの汎用の器具などを用いて入れることにより達成される。

#### 【0038】

さらに本発明の癒着防止膜は、生分解性基材層の外周部に切れ込みを設けた後、該生分解性基材層の外表面に癒着防止層設けることで得られたものを含む。該生分解性基材層の外表面に癒着防止層設ける方法および切れ込みを設ける方法は上記の方法に従う。

#### 【0039】

本発明の癒着防止膜は、主に肺、心臓、肝臓、脳、消化器官または胆嚢などを覆う膜状組織の再生に使用されるが、これに限定されるものではない。これらの膜状組織を挟持部に挿入する方法は、例えば、手術糸などの糸状物を組織に縫いつけるなどして引っ掛け、癒着防止膜の挟持部を通して、引き込むことで挿入させることができる。

#### 【実施例】

#### 【0040】

以下に本発明を、実施例を用いて詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 【0041】

(実施例1) 癒着防止膜(4層状)の作製1

(1) コラーゲンからなる不織布(生分解性基材層)の作製

酸可溶化コラーゲン7重量%水溶液150mLを99.5容量%エタノール3L凝固浴中に押し出し脱水凝固後、得られたコラーゲン糸を、特開2000-93497号公報の記載に準ずる方法に従って積層させコラーゲン層状不織布を得た。次に、得られたコラーゲン層状不織布をクリーンベンチ内で風乾させた後に、そのままバキュームドライオープン(EYELA社製:VOS-300VD型)中にて高真空下(1torr以下)、120℃、24時間の条件で、熱脱水架橋反応を施した。架橋反応終了後、架橋されたコラーゲン層状不織布の糸間の隙間を埋めるために、バインダー処理として、コラーゲン1重量%水溶液をコラーゲン不織布に塗り込んだあと、乾燥を行った。塗り込み操作と乾燥操作を3回繰り返した後、バキュームドライオープン中にて高真空下(1torr以下)、120℃で12時間加熱し、塗り込んだコラーゲンに熱脱水架橋反応を施した。架橋反応後、を7.5重量%炭酸水素ナトリウム水溶液中に30分間浸して中和処理を行った後、蒸留水により洗浄し、クリーンベンチ内で風乾して、膜状に成型されたコラーゲン層状不織布(生分解性基材層)10cm×10cmを得た。

#### 【0042】

(2) コラーゲンとヒアルロン酸の混合物からなるスポンジ(癒着防止層)の作製

ヒアルロン酸1重量%水溶液と等量のコラーゲン1重量%水溶液を混合し、コラーゲンとヒアルロン酸との等量混合物250mLを得た。酸性状態にある該混合物を0.1N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、直方体状に空間を有する金属製の器(縦10cm、横10cm)の中に充填し、-20℃で約12時間凍結した。該凍結物を凍結乾燥機(EYELA社製:FDU-830型)にて減圧下(0.1torr以下)で約24時間凍結乾燥して、コラーゲンとヒアルロン酸との混合物からなるスポンジの癒着防止層10cm×10cmを得た。

#### 【0043】

(3) コラーゲンからなる不織布とコラーゲンとヒアルロン酸の混合物からなるスポンジとの組み合わせによる2層の膜状物の作製

上記(2)で得られたスポンジ状の被覆層を、圧縮機(井内盛栄堂社製:15tプレス機)にて100kgf/cm<sup>2</sup>の圧力で圧縮した後、上記(1)で得られたコラーゲンからなる層状不織布の上に、コラーゲンとヒアルロン酸との混合物を含む溶液を塗布し、層状不織布とスポンジを組み合わせた。その後、バキュームドライオープン中にて高真空下(1torr以下)、110℃で24時間加熱し、熱脱水架橋反応を行うことで、コラーゲン不織布(生分解性基材層)とコラーゲンとヒアルロン酸との混合物からなるスポンジ(癒着防止層)の2層からなる膜状物を得た。

#### 【0044】



(4) (3) で得られた2枚の2層の膜状物の生分解性基材層の中央部4 cm×4 cm四方上に、コラーゲン溶液それぞれ塗り込んだ後、生分解性基材層同士を接着した。その後、塗り込んだコラーゲンを前述の架橋反応処理と同様にバキュームドライオープン中にて高真空下(1 torr以下)、120℃で12時間加熱し、熱脱水架橋反応を行うことで、癒着防止膜を得た。

#### 【0045】

(実施例2) 癒着防止膜(4層状)の作製2

実施例1(1)で得られた2枚の層状不織布(生分解性基材層)の中央部3 cm×3 cm四方を、コラーゲン糸状物で縫製した。縫製にはミシン(ジャガー株式会社製、Model KM-570)を使用し、縫い模様はピッチが2~3 mmである直線縫いで、縦横約10 mm間隔に縫製した後、実施例1(2)の方法に準じてコラーゲンとヒアルロン酸との混合物からなるスポンジ(癒着防止層)を設けることで癒着防止膜を得た。

#### 【0046】

(実施例3) 癒着防止膜(4層状)の作製3

(1) コラーゲンからなる不織布の作製

酸可溶化コラーゲン7重量%水溶液150 mLを99.5容量%エタノール3 L凝固浴中に押し出し脱水凝固後、得られたコラーゲン糸を、特開2000-93497号公報の記載に準ずる方法に従って積層させコラーゲン層状不織布を得た。次に、得られたコラーゲン層状不織布をクリーンベンチ内で風乾させた後に、そのままバキュームドライオープン(EYELA社製: VOS-300VD型)中にて高真空下(1 torr以下)、120℃、24時間の条件で、熱脱水架橋反応を施した。架橋反応終了後、架橋されたコラーゲン層状不織布の糸間の隙間を埋めるために、バインダー処理として、コラーゲン1重量%水溶液をコラーゲン不織布に塗り込んだあと、乾燥を行った。その後、塗り込み操作と乾燥操作を3回繰り返して、膜状に成型されたコラーゲンからなる不織布10 cm×10 cmを得た。

#### 【0047】

(2) 生分解性基材層の作製

実施例3(1)で得られたコラーゲンからなる不織布を2枚用いて、中央部4 cm×4 cm四方上にコラーゲン溶液それぞれ塗り込んだ後、コラーゲンからなる不織布同士を接着した。そしてクリーンベンチ内で風乾させた後、バキュームドライオープン中にて高真空下(1 torr以下)、120℃で12時間加熱し、塗り込んだコラーゲンに熱脱水架橋反応を施した。架橋反応後、を7.5重量%炭酸水素ナトリウム水溶液中に30分間浸して中和処理を行った後、蒸留水により洗浄し、クリーンベンチ内で風乾して、膜面法線方向に二股の、コラーゲンからなる生分解性基材層10 cm×10 cmを得た。

#### 【0048】

(3) 実施例1(2)で得られたスポンジ状の被覆層を、圧縮機(井内盛栄堂社製: 15 tプレス機)にて100 kgf/cm<sup>2</sup>の圧力で圧縮した後、実施例3(2)で得られたコラーゲンからなる生分解性基材層上に、コラーゲンとヒアルロン酸との混合物を含む溶液を塗布し、生分解性基材とスポンジを接着した。クリーンベンチ内で風乾させた後、バキュームドライオープン中にて高真空下(1 torr以下)、110℃で24時間加熱し、熱脱水架橋反応を行うことで、癒着防止膜を得た。

#### 【0049】

(実施例4) 癒着防止膜(3層状)の作製

(1) で得られた生分解性基材層の両面に、

上記実施例1の(2)で得られたスポンジの被覆層を、圧縮機にて100 kgf/cm<sup>2</sup>の圧力で圧縮した後、上記実施例1の(1)で得られたコラーゲン層状不織布の両面に、コラーゲンとヒアルロン酸との混合物の溶液を塗布し、層状不織布の両面にスポンジを組み合わせた。その後、バキュームドライオープン中にて高真空下(1 torr以下)、110℃で24時間加熱し、熱脱水架橋反応を行った。次いで、コラーゲン不織布の外周部にマイクロームを用いて約2 cmの切れ込みを入れることにより、癒着防止膜を得た。

【産業上の利用可能性】

【0050】

本発明の癒着防止膜は、組織挟持部を設けているので、損傷した組織端を保護、挟持することにより、損傷組織端周辺における癒着を防止するため、再手術の際に周辺組織の癒着を取り除く作業をする必要が無くなり、迅速な手術を可能にする。

【図面の簡単な説明】

【0051】

【図1】 本発明の癒着防止膜の一実施形態である。

【図2】 本発明の癒着防止膜を使用した手術の概念図である。

【図3】 従来の癒着防止膜を使用した手術の概念図である。

【符号の説明】

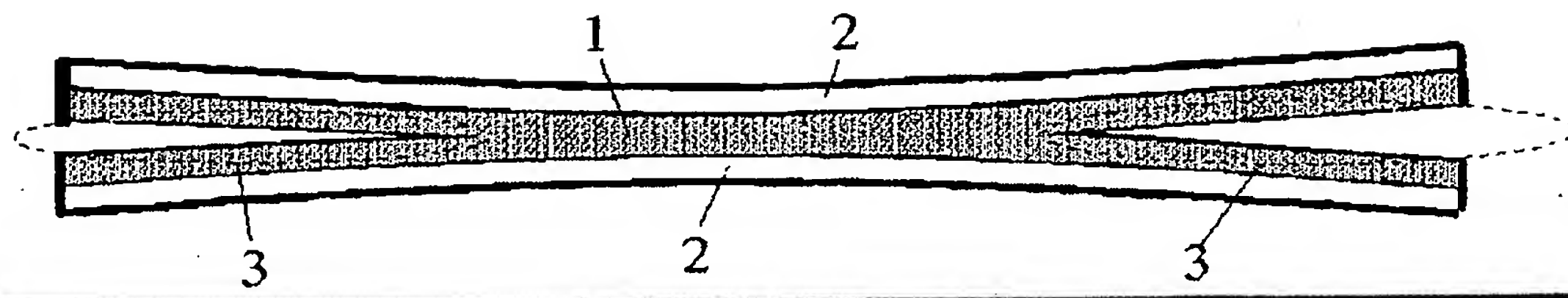
【0052】

- 1 生分解性基材層
- 2 癒着防止層
- 3 組織挟持部
- 4 損傷組織端
- 5 周辺組織

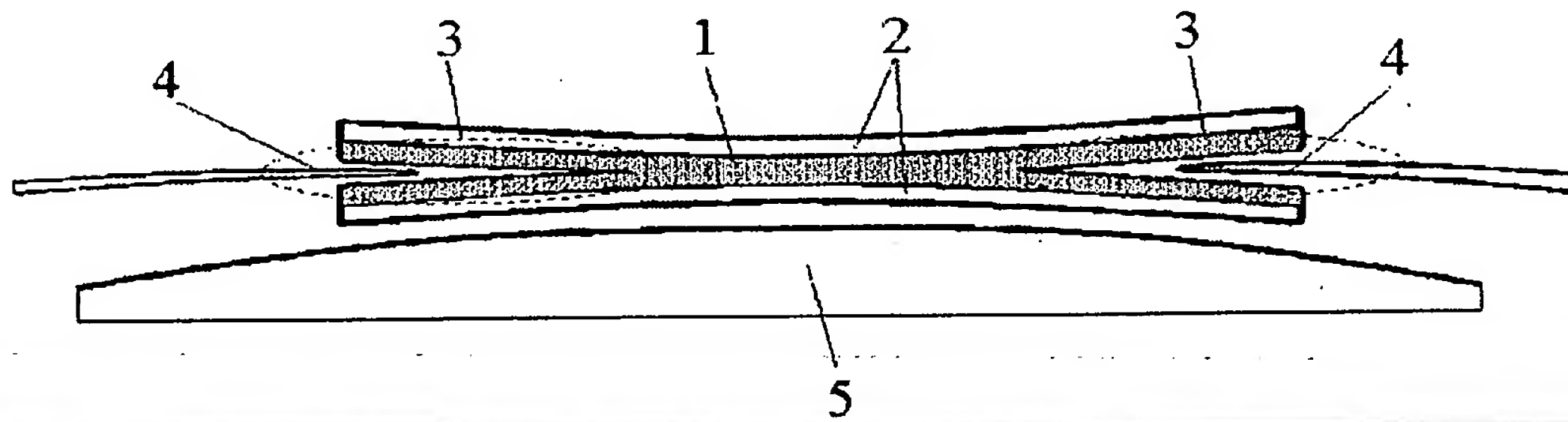


【書類名】 図面

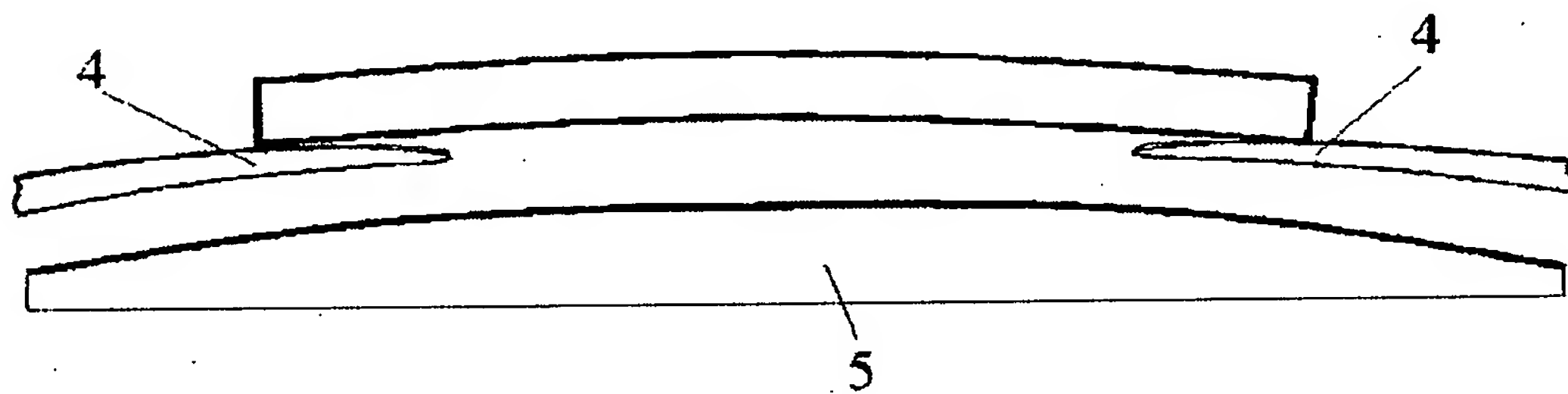
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

損傷した組織端と周辺組織との癒着を防止する効果を奏する癒着防止膜の開発が求められている。

【解決手段】

本発明は、生分解性基材層と、癒着防止層からなる癒着防止膜において、生分解性基材層周辺部に組織挟持部を設けてなる癒着防止膜を提供する。組織挟持部で損傷した組織端を挟持することにより、損傷組織端周辺における癒着を防止する。さらに生分解性基材層による効率的な組織再生を可能とする。

【選択図】 図 1

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/006369

International filing date: 31 March 2005 (31.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: --Country/Office: --JP --  
Number: 2004-264902  
Filing date: 13 September 2004 (13.09.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 20 May 2005 (20.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in  
compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 9 月 1 3 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 2 6 4 9 0 2

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号

J P 2 0 0 4 - 2 6 4 9 0 2

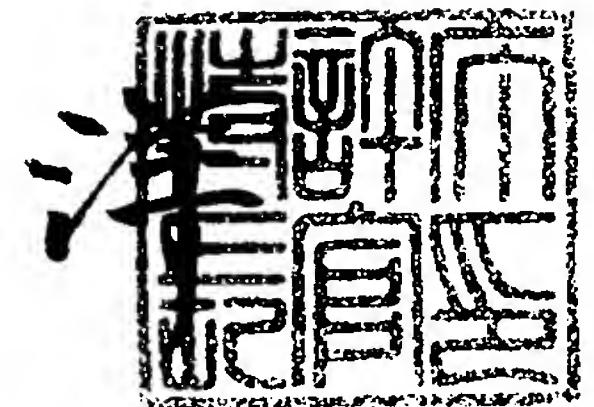
The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

出 願 人  
Applicant(s): ニプロ株式会社

2 0 0 5 年 4 月 2 7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】	特許願
【整理番号】	16-066
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	A61L 24/00
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
【氏名】	守永 幸弘
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
【氏名】	松田 和久
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内
【氏名】	神村 亮介
【特許出願人】	
【識別番号】	000135036
【氏名又は名称】	ニプロ株式会社
【代表者】	佐野 實
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	003919
【納付金額】	16,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1
【物件名】	図面 1
【物件名】	要約書 1



【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

片面に設けた生分解性基材層およびもう一方の片面に設けた癒着防止層の少なくとも2層からなる組織再生補綴膜と、片面に癒着防止層を設けた少なくとも1層からなる癒着防止補助膜を含む癒着防止用キット。

【請求項 2】

生分解性基材層が、コラーゲン、ポリ乳酸またはポリグリコール酸からなる請求項 1 に記載の癒着防止用キット。

【請求項 3】

生分解性基材層が、織物、不織布、シートまたはスポンジである請求項 1 に記載の癒着防止用キット。

【請求項 4】

癒着防止層の原材料が、コラーゲン、セラチンまたはヒアルロン酸からなる請求項 1 に記載の癒着防止用キット。

【請求項 5】

癒着防止層が、シートまたはスポンジである請求項 1 に記載の癒着防止用キット。

【請求項 6】

片面に設けた生分解性基材層およびもう一方の片面に設けた癒着防止層の少なくとも2層からなる組織再生補綴膜と、片面に癒着防止層を設けた少なくとも1層からなる癒着防止補助膜を含む癒着防止用キットを用いて、損傷または欠損した組織の損傷部または欠損部を補綴、再生すると同時に、該損傷または欠損した組織と、該損傷または欠損した組織の周辺組織との癒着を防止することを特徴とする癒着防止方法。

【請求項 7】

片面に設けた生分解性基材層およびもう一方の片面に設けた癒着防止層の少なくとも2層からなる組織再生補綴膜と、片面に癒着防止層を設けた少なくとも1層からなる癒着防止補助膜を含む癒着防止用キットを用いて、損傷または欠損した膜状、管状または袋状の組織の損傷部または欠損部を補綴、再生させると同時に、該損傷または欠損した膜状、管状または袋状の組織と、該損傷または欠損した膜状、管状または袋状の組織の周辺組織との癒着を防止する方法であって、

- (i) 該膜状、管状または袋状の組織の片面において、該癒着防止補助膜の癒着防止層を外面に晒した状態で、該損傷または欠損部に該癒着防止補助膜を配置し、
- (ii) 該膜状、管状または袋状の組織のもう一方の面において、該組織再生補綴膜の癒着防止層を外面に晒した状態で、該損傷または欠損部を該組織再生補綴膜で補綴することを特徴とする請求項 6 に記載の癒着防止方法。

【請求項 8】

膜状、管状または袋状の組織が、心膜、胸膜、横隔膜、脳硬膜、胃、食道または消化器官であることを特徴とする請求項 7 に記載の癒着防止方法。

【請求項 9】

片面に設けた生分解性基材層およびもう一方の片面に設けた癒着防止層の少なくとも2層からなる組織再生補綴膜と、片面に癒着防止層を設けた少なくとも1層からなる癒着防止補助膜を含む癒着防止用キットを用いて、損傷または欠損した膜組織の損傷または欠損部を補綴、再生させると同時に、損傷または欠損した膜組織と、該損傷または欠損した膜組織の周辺組織との癒着を防止する方法であって、

- (i) 該膜組織の周辺組織において、該癒着防止補助膜の癒着防止層と該膜組織の損傷または欠損部が対向するように該癒着防止補助膜を配置し、
- (ii) 該膜組織における該癒着防止補助膜を配置した周辺組織と対向する面とは反対の面において、該組織再生補綴膜の癒着防止層を外面に晒した状態で、該損傷または欠損部を該組織再生補綴膜で補綴することを特徴とする請求項 6 に記載の癒着防止方法。

【請求項 10】

膜組織が、心膜、胸膜、横隔膜または脳硬膜であることを特徴とする請求項 9 に記載の癒着防止方法。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 癒着防止用キットおよび癒着防止方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、損傷または欠損した組織の損傷部または欠損部を補綴、再生すると同時に、該組織の周辺組織との癒着を防止する癒着防止用キットに関する。具体的には、片面に設けた生分解性基材層およびもう一方の片面に設けた癒着防止層の少なくとも2層からなる組織再生補綴膜と、片面に癒着防止層を設けた少なくとも1層からなる癒着防止補助膜を含む癒着防止用キットおよび該キットを用いた癒着防止方法に関する。

【背景技術】

【0002】

各種臓器の外科手術においては、患部の切除による損傷部または欠損部の修復などを行うことが多く、その損傷部や欠損部などを膜状物で補綴しなければ、その臓器の根本的な機能を損なう場合が多い。これらの処置を不完全に行うと、臓器の機能不全により死亡するか、もしくは生命の危機を逃れても、予後が大変悪くなる傾向が良く見受けられる。またこれらの補綴部位での縫合固定が不良であると、該処置を行った臓器自身の機能はかろうじて維持できたとしても、これらの臓器から滲出または漏出した体液、消化液または内容物などにより感染、周辺組織への攻撃または浸食を引き起こして生命の危機を招くこともある。

【0003】

また、損傷または欠損した組織が再生する際、該組織とその周辺に位置する組織との間には癒着が高頻度に発生し、その結果として、経時的に組織の機能不全を誘発する事もある。このような各種の問題点を解決する目的で、近年、臓器または該臓器を覆う膜組織の損傷部または欠損部を補綴し、該損傷部または欠損部の再生時における癒着を防止する膜が、様々な材料により開発されている。

【0004】

癒着を防止する機構として、最も単純かつ効果的である方法は、損傷または欠損した組織と、この組織に物理的に接触が可能である周辺組織との間に設けた隔壁により接触させないことである。しかし、これを合成繊維などで行う場合、生体適合性の不足から、過度の石灰化、異物反応、炎症反応などの様々な不都合が生じてくる。また、隔壁として生体適合性材料を用いた場合であっても、材料自身が、損傷または欠損した組織と、それに対応する別組織との癒着を媒介してしまってはならない。これらの条件を満足する形態として、例えば、生分解性基材層と癒着防止膜層からなる層状の癒着防止膜が挙げられる。

【0005】

上記の癒着防止層として効果を発揮する材料としては、ヒアルロン酸またはゼラチンなどが挙げられる。これらの材料は主に動物などの生体より抽出、精製されるものであるから、生体適合性も良好であり、既に医薬品をはじめ、様々な医療分野で実用化が成されている。例えば、ヒアルロン酸を利用する癒着防止膜などが挙げられる（特許文献1～5）。

【0006】

しかし、これらの癒着防止膜を用いても、図3に示すような従来の形態で損傷部を補填した場合には、損傷した組織端と周辺組織とが直接接触してしまう箇所が存在するために、損傷した組織端一周辺組織間の癒着が防止しづらいという問題が生じていた。

【0007】

【特許文献1】 特開昭61-234864号公報

【特許文献2】 特開平6-73103号公報

【特許文献3】 特公平7-30124号公報

【特許文献4】 特開平8-157378号公報

【特許文献5】 特開平8-333402号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

したがって、損傷または欠損した組織、特に損傷または欠損した膜組織端とその周辺組織との癒着を防止する際により効率のよい癒着防止方法および該癒着防止方法に使用する癒着防止材料の開発が求められている。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、

- (1) 片面に設けた生分解性基材層およびもう一方の片面に設けた癒着防止層の少なくとも2層からなる組織再生補綴膜と、片面に癒着防止層を設けた少なくとも1層からなる癒着防止補助膜を含む癒着防止用キット、
- (2) 生分解性基材層が、コラーゲン、ポリ乳酸またはポリグリコール酸からなる(1)に記載の癒着防止用キット、
- (3) 生分解性基材層が、織物、不織布、シートまたはスポンジである(1)に記載の癒着防止用キット、
- (4) 癒着防止層の原材料が、コラーゲン、ゼラチンまたはヒアルロン酸からなる(1)に記載の癒着防止用キット、
- (5) 癒着防止層が、シートまたはスポンジである(1)に記載の癒着防止用キット、
- (6) 片面に設けた生分解性基材層およびもう一方の片面に設けた癒着防止層の少なくとも2層からなる組織再生補綴膜と、片面に癒着防止層を設けた少なくとも1層からなる癒着防止補助膜を含む癒着防止用キットを用いて、損傷または欠損した組織の損傷部または欠損部を補綴、再生すると同時に、該損傷または欠損した組織と、該損傷または欠損した組織の周辺組織との癒着を防止することを特徴とする癒着防止方法、
- (7) 片面に設けた生分解性基材層およびもう一方の片面に設けた癒着防止層の少なくとも2層からなる組織再生補綴膜と、片面に癒着防止層を設けた少なくとも1層からなる癒着防止補助膜を含む癒着防止用キットを用いて、損傷または欠損した膜状、管状または袋状の組織の損傷部または欠損部を補綴、再生させるのと同時に、該損傷または欠損した膜状、管状または袋状の組織と、該損傷または欠損した膜状、管状または袋状の組織の周辺組織との癒着を防止する方法であって、
  - (i) 該膜状、管状または袋状の組織の片面において、該癒着防止補助膜の癒着防止層を外面に晒した状態で、該損傷または欠損部に該癒着防止補助膜を配置し、
  - (ii) 該膜状、管状または袋状の組織のもう一方の面において、該組織再生補綴膜の癒着防止層を外面に晒した状態で、該損傷または欠損部を該組織再生補綴膜で補綴することを特徴とする(6)に記載の癒着防止方法、
- (8) 膜状、管状または袋状の組織が、心膜、胸膜、横隔膜、脳硬膜、胃、食道または消化器官であることを特徴とする(7)に記載の癒着防止方法、
- (9) 片面に設けた生分解性基材層およびもう一方の片面に設けた癒着防止層の少なくとも2層からなる組織再生補綴膜と、片面に癒着防止層を設けた少なくとも1層からなる癒着防止補助膜を含む癒着防止用キットを用いて、損傷または欠損した膜組織の損傷または欠損部を補綴、再生させるのと同時に、損傷または欠損した膜組織と、該損傷または欠損した膜組織の周辺組織との癒着を防止する方法であって、
  - (i) 該膜組織の周辺組織において、該癒着防止補助膜の癒着防止層と該膜組織の損傷または欠損部が対向するように該癒着防止補助膜を配置し、
  - (ii) 該膜組織における該癒着防止補助膜を配置した周辺組織と対向する面とは反対の面において、該組織再生補綴膜の癒着防止層を外面に晒した状態で、該損傷または欠損部を該組織再生補綴膜で補綴することを特徴とする(6)に記載の癒着防止方法、および、
- (10) 膜組織が、心膜、胸膜、横隔膜または脳硬膜であることを特徴とする(9)に記載の癒着防止方法に関する。

【発明の効果】



#### 【0010】

本発明は、片面に設けた生分解性基材層およびもう一方の片面に設けた癒着防止層の少なくとも2層からなる癒着防止補助膜と、片面に癒着防止層を設けた少なくとも1層からなる組織再生補綴膜を含む癒着防止用キットを提供する。該キットを使用した癒着防止方法は、癒着の発生頻度を抑えることが可能であり、特に、従来では成しえなかった損傷または欠損した組織端とその周辺組織との癒着を防止する。さらに生分解性基材層による効率的な組織再生を可能とする。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0011】

本発明の癒着防止用キットは、事故などにより損傷した組織の再生または外科手術時に切開もしくは切除した組織を補綴、再生させる際に、該損傷または欠損した組織と物理的に接触可能な周辺組織との癒着を防止するために用いるものである。

#### 【0012】

本発明における組織とは、生体内における臓器、臓器を覆う膜組織および器官の全てを含む。臓器としては、例えば、心臓、肝臓、胃、脾臓、胆のうまたは脳などが挙げられる。臓器を覆う膜組織としては、心膜、胸膜、腹膜、横隔膜または脳硬膜などが挙げられる。そして、器官としては、気管、食道または消化器管などが挙げられる。

#### 【0013】

本発明において、損傷とはその組織が傷ついた状態を意味し、体外からの異物によって損傷した事故的損傷および外科手術における切開などにより損傷した手術的損傷などが挙げられる。また、欠損とはその組織の一部が欠落している状態を意味し、外科手術における患部の切除による手術的欠損などが挙げられる。

#### 【0014】

本発明の癒着防止用キットは、片面に設けた生分解性基材層およびもう一方の片面に設けた癒着防止層の少なくとも2層からなる癒着防止補助膜と、片面に癒着防止層を設けた少なくとも1層からなる組織再生補綴膜を含むことを特徴としている。また、膜面の面積が約 $1 \sim 200 \text{ cm}^2$ 、好ましくは約 $15 \sim 150 \text{ cm}^2$ であり、全体の厚さは約 $100 \mu\text{m} \sim 30 \text{ mm}$ 、好ましくは約 $0.5 \sim 8 \text{ mm}$ である。また、癒着防止補助膜と組織再生補綴膜の面積及び厚さは異なっても良い。

#### 【0015】

本発明の組織再生補綴膜は、片面に設けた生分解性基材層およびもう一方の片面に設けた癒着防止層からなることを特徴としている。該組織再生補綴膜は、損傷または欠損した組織の再生時における周辺組織との癒着を防止すると共に、該組織の再生を促進する効果を有するものである。

#### 【0016】

生分解性基材層は、生体内に埋植した際に、生体適合性がよく、一定期間後に分解、吸収される原材料で作製されたものであり、具体的には、コラーゲン、ポリ乳酸およびポリグリコール酸などが挙げられ、好ましくは細胞接着および増殖性に優れるコラーゲンである。

#### 【0017】

コラーゲンは、例えば酵素可溶化コラーゲン、酸可溶化コラーゲン、アルカリ可溶化コラーゲンまたは中性可溶化コラーゲンなどの可溶化コラーゲンが挙げられる。これらの可溶化コラーゲンは、溶媒に溶解できるよう処理が施されたコラーゲンである。特に可溶化処理と同時にコラーゲンの抗原決定基であるテロペプチドの除去処理が施されているアテロコラーゲンが好適である。また、コラーゲンの由来については、ウシ、ブタ、鳥類、魚類、ウサギ、ヒツジ、ネズミまたはヒトなどの動物種の皮膚、腱、骨、軟骨もしくは臓器などから抽出されるものである。コラーゲンのタイプとしてはI型またはIII型などの分類可能なタイプのうちいずれかに限定されるものではない。

#### 【0018】

本発明の生分解性基材層は、織布、不織布、スポンジまたはシートなどが好適に使用さ



れるが、同様の効果が得られる形状であればこれに限定されるものではない。

#### 【0019】

生分解性基材層として織布または不織布を用いる場合、これらの形状を構成する糸状物を製造する。糸状物の外径は約0.01~1000 $\mu$ m、好ましくは約0.05~200 $\mu$ mであり、さらに好ましくは約0.1~200 $\mu$ mである。上記糸状物の長さは、作製する織布または不織布の大きさに応じて種々選択される。

#### 【0020】

上記糸状物の製造方法は常法に従って成型することができる。例えば、コラーゲン糸状物は、コラーゲン水溶液から連続紡糸して製造することができる。コラーゲン水溶液の濃度は、使用するコラーゲンの種類により任意であり、紡糸可能であればどのような濃度でも構わないが、通常は約0.1~20重量%、このうち湿式紡糸では約1~10重量%程度が特に好適である。また、紡糸時のコラーゲンの吐出速度は、紡糸可能である範囲であれば任意である。紡糸の際、コラーゲン溶液の吐出に用いる装置は、汎用のギアポンプ、ディスペンサー、各種押し出し装置など何を用いても良いが、均一な紡糸を行うためには脈動が少なく安定してコラーゲン溶液を定量吐出できる装置が良い。また、紡糸を行う際の口金の孔径サイズは紡糸さえ可能であれば、特に限定はされないが、通常、約10~1000 $\mu$ m、好ましくは約50~700 $\mu$ mの範囲が用いられる。さらに口金の孔数は単数でも複数でも良い。口金の形状も特に限定はされず、紡糸可能であれば、例えばスリット状、各種形状などの物を用いても良い。

#### 【0021】

湿式紡糸で用いられる凝固浴としては、一般的にコラーゲンを凝固させる溶媒、懸濁液、乳濁液もしくは溶液であれば特に限定はされないが、無機塩類水溶液、無機塩類含有有機溶媒、アルコール類、ケトン類またはこれらの任意の組み合わせが用いられる。無機塩類水溶液としては、硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、硫酸アンモニウム、塩化カルシウムもしくは塩化マグネシウムなどの水溶液、特に塩化ナトリウム、硫酸ナトリウムもしくは硫酸アンモニウムなどの水溶液が好ましい。これらの無機塩類をアルコール、アセトンに溶解もしくは分散させた無機塩類含有有機溶媒などを用いてもよく、この場合特に塩化ナトリウムのエタノール溶解もしくは分散溶液が好ましい。アルコール類としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アミルアルコール、ペンタノールもしくはヘキサノールなどの炭素数1から6のアルコール類またはエチレングリコールなどのグリコール類、好ましくはエタノールが挙げられる。ケトン類としてはアセトンまたはメチルエチルケトンなどが挙げられる。

#### 【0022】

上記凝固浴はコラーゲンの凝固のためだけではなく、後述する各種架橋剤との組み合わせにより、コラーゲンの凝固と架橋処理を同時に実施できる加工方法も有効である。たとえば、エタノールとグルタルアルデヒドを混和した溶液を、凝固処理と架橋処理を兼ね備えた凝固浴として使用した場合、両者の工程を一度に行うことができ、紡糸されたコラーゲン糸はそのまま架橋処理される。これらの同時処理は、工程の合理化だけではなく、希薄なコラーゲン溶液による紡糸や細径の糸を紡糸する際に非常に有効である。

#### 【0023】

生分解性基材層として、織布を選択した場合、糸状物の間隔は約0.01~500 $\mu$ m、好ましくは約0.1~200 $\mu$ mであり、各糸状物の間隔は均等であることが好ましい。

#### 【0024】

上記織布の製造方法は織り機などを用いた方法で製造することができる。ここで、織り機を使用する際に、糸状物が切断されることを防止するために、上記糸状物を縫糸にして使用してもよい。上記縫糸は市販されている縫糸機などで製造することができる。織り機で作製された織布は、さらに何らかの処理を施してもよい。例えば、コラーゲン織布の場合、エタノールで洗浄し、減圧乾燥する事により、さらに良好なものを得ることができる。

#### 【0025】

また、生分解性基材層として、不織布を選択した場合、糸状物の間隔は約 $0.01 \sim 500 \mu\text{m}$ 、好ましくは約 $0.1 \sim 200 \mu\text{m}$ であり、不織布を構成する糸状物間には各糸状物の間隔は均等であることが好ましく、部分的に接触していてもよい。

#### 【0026】

上記不織布の例として例えば、複数本糸状物が略平行に配列されてなる第1の層と、糸状物を複数本略平行に配列されてなる第2の層との糸状物の配列方向のなす鋭角の角度が、約 $70^\circ \sim 90^\circ$ である層状体を含む。さらに、第2の層の上に、糸状物が複数本略平行に配列された第3の層を、該第2の層の糸状物の配列方向と、第3の層の糸状物の配列方向との糸状物の配列方向のなす鋭角の角度が約 $70^\circ \sim 90^\circ$ である層状体も含まれる。つまり、本発明における層状体とは、不織布における一構造を意味するものであり、糸状物を複数本略平行に配列されてなるある層（ $n$ 層、 $n$ は2以上の整数）の糸状物の配列方向と、該 $n$ 層に接触した糸状物を複数本略平行に配列されてなるその上下の層（ $n-1$ 層または $n+1$ 層、 $n$ は2以上の整数）の糸状物とのなす鋭角の角度が、約 $70^\circ \sim 90^\circ$ であるものを意味する。これらの層状体の総数は、約 $2 \sim 20$ 層、好ましくは約 $4 \sim 16$ 層である。このようにして作製された不織布を、本発明では以下層状不織布と呼ぶ。

#### 【0027】

さらに、生分解性基材としてシートを選択した場合、生分解性高分子の溶液を容器に展開し、乾燥させるなどの方法により成型することができる。例えば、可溶化処理されたコラーゲンの溶液をポリスチレン製またはポリ-4-フッ化エチレン製などのような撥水性の容器に流し込み、乾燥機の中で乾燥することで得ることができる。該溶液の濃度は約 $0.05 \sim 30$ 重量%が好ましい。

#### 【0028】

また、本発明におけるスポンジとは、目視判定あるいは顕微鏡下に観察して、均一または不均一な大きさの多数の間隙を有する区画が連続または不連続に分散した多孔質を構成した状態を意味する。上記スポンジは常法によって作製することができる。例えば、目的の組織損傷部に合わせて作製した型に、生分解性高分子の溶液を流し込み、自然乾燥、真空乾燥、凍結融解、真空凍結乾燥などの方法により形成させる。充填後に凍結し、真空にて乾燥する真空凍結乾燥法で形成することが、スポンジを均一に形成する上で好ましい。溶液の濃度は、例えばコラーゲンおよびヒアルロン酸の混合溶液の場合、それぞれが約 $0.05 \sim 30$ 重量%である。充填する溶液の濃度を調節することにより、空孔率が異なるスポンジを得ることができる。また、乾燥条件は、例えばコラーゲン溶液の場合、約 $0.08 \text{ Torr}$ 以下の真空に保つことが好ましい。凍結乾燥後、型から取り出すことにより、スポンジを得ることができる。さらに、上記スポンジはプレスなどによって圧縮してもよい。

#### 【0029】

さらに生分解性基材層は、強度を向上させるためにさらに生分解性高分子溶液に浸漬、風乾してもよい。このような処理をバインダー処理という。バインダー処理における生分解性高分子は生分解性基材層と同じ物質を使用することが好ましい。生分解性基材層を生分解性高分子水溶液などに含浸させた後、自然乾燥、送風下乾燥、減圧乾燥、低温下乾燥または真空凍結乾燥などの適当な乾燥方法で乾燥を行い、織布または不織布の繊維同士を結合させる処理である。このバインダー処理により得られる生分解性基材層は、未処理の生分解性基材層よりもはるかに物理的強度が向上し、従って縫合強度も格段に向上する。要求される物理的強度の程度により、この含浸・乾燥の工程を1回～数10回以上繰り返しても差し支えない。また、バインダー処理を行う際の生分解性高分子物質の濃度は、例えば、コラーゲン溶液の場合、約 $0.05 \sim 30$ 重量%、好ましくは約 $0.1 \sim 10$ 重量%である。

#### 【0030】

一方、癒着防止層はシートまたはスポンジであることを特徴としている。該シートまたはスポンジは、上記の生分解性基材層におけるシートまたはスポンジと同様の方法で作製

することができる。

#### 【0031】

癒着防止層の原材料としては、例えば、コラーゲン、ゼラチンまたはヒアルロン酸などが挙げられる。好ましくは癒着防止効果に優れたヒアルロン酸であり、特に好ましくは耐分解性を改善させたコラーゲンおよびヒアルロン酸の混合物である。混合比は3対7～7対3(重量比)が好ましく、1対1(重量比)が特に好ましい。

#### 【0032】

ヒアルロン酸は動物由来、微生物由来のどちらでも良いが、医療用グレードのものが特に好適である。ヒアルロン酸はアルカリ金属(例、ナトリウム、カリウム)などの塩として用いてもよい。

#### 【0033】

組織再生補綴膜は、上記生分解性基材層と癒着防止層とを組み合わせることにより作成することができる。例えば、上記の方法で作成した生分解性基材層を、癒着防止層を作成するための生分解性高分子溶液に浸し、凍結乾燥などによるスポンジの形成によって、生分解性基材層に直接癒着防止層を形成する方法、または生分解性基材層と癒着防止層をそれぞれ別々で作製した後、重ね合わせる面に生分解性高分子溶液、例えば、コラーゲン、ヒアルロン酸またはコラーゲンとヒアルロン酸との混合物の水溶液などを塗布し、乾燥させることで、組み合わせる方法などがある。

#### 【0034】

一方、癒着防止補助膜は、片面に癒着防止層を設けることを特徴とする。癒着防止層は、損傷または欠損した組織が再生する際に、損傷または欠損した組織と、該損傷または欠損した組織の周辺組織との癒着を防止し、特に組織再生補綴膜だけでは補うことができない箇所の癒着を防止する効果を有するものである。該癒着防止層は上記と同じ製法で作製されるものであり、材料などは組織再生補綴膜の癒着防止層と異なってもよいが、製造コストの面から同じものを用いることが好ましく、シートまたはスポンジの形態のものであり、該シートまたはスポンジの製造は上記のものに準ずる。

#### 【0035】

さらに、上記生分解性基材層、癒着防止層、組織再生補綴膜および癒着防止補助膜は必要によりさらに架橋処理を施してもよい。この架橋処理により、膜状体の生体内における分解時間を適時制御することができる。架橋方法には、大別して物理的架橋方法と化学的架橋方法が存在する。物理的架橋処理法としては、γ線照射、紫外線照射、電子線照射、プラズマ照射、熱脱水架橋処理などがあげられる。特に該癒着防止補助膜および組織再生補綴膜がコラーゲン、ヒアルロン酸からなる場合は、熱脱水架橋処理が好ましい。熱脱水架橋処理では、該癒着防止補助膜および組織再生補綴膜を減圧下加熱処理することにより物理的に架橋処理される。この架橋処理では、架橋温度と架橋時間により生体適合性と分解吸収性をコントロールすることが可能である。物理的架橋と化学的架橋はそれぞれ単独で行ってもよいし、併用してもよく、また併用する場合にはその順番は問わない。

#### 【0036】

化学的架橋反応に用いる架橋剤としては、架橋反応が可能であれば如何なる架橋剤でも使用可能である。例えばコラーゲンで成型された場合、アルデヒド類、エポキシ類、カルボジイミド類、イソシアネート類などが挙げられる。アルデヒド類としてはホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド、グリオキサルまたはジアルデヒドデンプンなど、エポキシ類としてはグリセロールジグリシジルエーテルなど、カルボジイミド類としては水溶性カルボジイミドなど、イソシアネート類としてはヘキサメチレンジイソシアネートなどが挙げられる。好ましくはグルタルアルデヒドである。架橋剤溶液の溶媒は特に限定されないが、水やエタノールなどが好適であり、特にエタノールが最適である。架橋剤溶液の濃度と浸漬時間により、分解吸収性と生体適合性をコントロールすることが可能である。架橋剤がグルタルアルデヒドである場合、溶液の濃度は、通常約0.001容量%～25容量%、好ましくは約0.01～1.0容量%である。

#### 【0037】



上記の製造方法によって作成された癒着防止補助膜および組織再生補綴膜からなる癒着防止用キットは、損傷または欠損した組織と、その周辺組織との癒着を防止する新規な方法を提供することができる。以下に図面を用いて各例における癒着防止方法を説明する。以下の説明における癒着防止補助膜および組織再生補綴膜は、取り扱い性向上のため、生理食塩水などの人体に無害な溶媒であらかじめ軟化させておいてもよい。

#### 【0038】

図1は、本発明の癒着防止用キットを使用した癒着防止方法の他の一例である。欠損した膜状、管状または袋状の組織31の内面において、欠損部41を癒着防止補助膜2で補綴し、欠損した膜状、管状または袋状の組織31の外面において、組織再生補綴膜の生分解性基材層11を欠損した膜状、管状または袋状の組織31側に向けた状態で、欠損部41を組織再生補綴膜1で補綴する。つまり、欠損部41を癒着防止補助膜2と、組織再生補綴膜1で挟み、欠損部41が露出されない状態で配置しているために、周辺組織51や管状または層状の組織31における欠損部41と対向する壁部などに物理的に接触することがなく、従来よりも効率のよい癒着防止方法を提供することができる。また、組織再生補綴膜1および癒着防止補助膜2の位置は逆転していてもよい。

#### 【0039】

図1に示した例は、心膜、胸膜、脳硬膜、横隔膜、胃、食道または消化器官などの組織が欠損した場合に適用することができる。

#### 【0040】

したがって本発明は、片面に癒着防止層を設けた少なくとも1層からなる癒着防止補助膜と、片面に設けた生分解性基材層およびもう一方の片面に設けた癒着防止層の少なくとも2層からなる組織再生補綴膜を含む癒着防止用キットを用いて、欠損した膜状、管状または袋状の組織の欠損部を補綴、再生させるのと同時に、該欠損した膜状、膜状、管状または袋状の組織と、該欠損した膜状、管状または袋状の組織の周辺組織との癒着を防止する方法であって、

- (i) 該膜状、管状または袋状の組織の片面において、該癒着防止補助膜の癒着防止層を外面に晒した状態で、該損傷または欠損部に該癒着防止補助膜を配置し、
- (ii) 該膜状、管状または袋状の組織のもう一方の面において、該組織再生補綴膜の癒着防止層を外面に晒した状態で、該損傷または欠損部を該組織再生補綴膜で補綴することを特徴とする癒着防止方法を提供する。

#### 【0041】

図2は、本発明の癒着防止用キットを使用した癒着防止方法の他の一例である。2つの組織（周辺組織521および周辺組織522）の間に介在する膜組織32が欠損した場合、欠損した膜組織32の周辺組織521において、欠損部42と対向する位置に癒着防止補助膜2を配置し、欠損した膜組織32における周辺組織とは反対の面において、組織再生補綴膜の生分解性基材層12を欠損した膜組織32側に向けた状態で、欠損部42を組織再生補綴膜1で補綴する。つまり、欠損部42が周辺組織521や周辺組織522などに物理的に接触することがなく、従来よりも効率のよい癒着防止方法を提供することができる。

#### 【0042】

図2に示した例は、心膜、胸膜、横隔膜または脳硬膜などの組織が欠損した場合に適用することができる。

#### 【0043】

したがって本発明は、片面に癒着防止層を設けた少なくとも1層からなる癒着防止補助膜と、片面に設けた生分解性基材層およびもう一方の片面に設けた癒着防止層の少なくとも2層からなる組織再生補綴膜を含む癒着防止用キットを用いて、欠損した膜組織の欠損部を補綴、再生させるのと同時に、欠損した膜組織と、該欠損した膜組織の周辺組織との癒着を防止する方法であって、

- (i) 該膜組織の周辺組織において、該癒着防止補助膜の癒着防止層と該膜組織の損傷または欠損部が対向するように該癒着防止補助膜を配置し、

(ii) 該膜組織における該癒着防止補助膜を配置した周辺組織と対向する面とは反対の面において、該組織再生補綴膜の癒着防止層を外面に晒した状態で、該損傷または欠損部を該組織再生補綴膜で補綴することを特徴とする癒着防止方法を提供する。

#### 【0044】

また、上記で開示した以外の組織であっても本発明の癒着防止用キットを用いることで癒着防止が可能であれば、本発明に含まれるものとする。例えば、腹膜、すい臓、胆のうまたは肝臓などの組織が損傷した場合、損傷した組織の損傷部に対向する周辺組織に、癒着防止補助膜を、損傷部に対向する位置に配置し、組織再生補綴膜の生分解性基材層を損傷した組織側に向けた状態で、損傷部を組織再生補綴膜で補綴する。つまり、癒着防止補助膜（癒着防止層）と、組織再生補綴膜の癒着防止層が対向するように配置されているために、従来よりも効率のよい癒着防止方法を提供することができる。

#### 【実施例】

#### 【0045】

以下に本発明を、実施例を用いて詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 【0046】

実施例1：癒着防止用キットの製造

##### (1) 癒着防止スポンジの作製

ヒアルロン酸1重量%水溶液と等量のコラーゲン1重量%水溶液を混合し、コラーゲンとヒアルロン酸との等量混合物250mLを得た。酸性状態にある該混合物を0.1N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、直方体状に空間を有する金属製の器（縦10cm、横10cm）の中に充填し、-20℃で約12時間凍結した。該凍結物を凍結乾燥機（EYELA社製：FDU-830型）にて減圧下（0.1torr以下）で約24時間凍結乾燥した後、圧縮機（井内盛栄堂社製：15tプレス機）にて100kgf/cm<sup>2</sup>の圧力で圧縮した。このようにしてコラーゲンとヒアルロン酸との混合物からなる癒着防止スポンジ（10cm×10cm）を得た。

#### 【0047】

##### (2) 癒着防止補助膜の作製

実施例1(1)で作製した癒着防止スポンジに対し、バキュームドライオープン（EYELA社製：VOS-300VD型）中にて減圧下（1torr以下）、110℃、24時間の条件で熱脱水架橋反応を施し、癒着防止補助膜を得た。

#### 【0048】

##### (3) 組織再生補綴膜の生分解性基材層の作製

酸可溶化コラーゲン7重量%水溶液150mLを99.5容量%エタノール3L凝固浴中に押し出し脱水凝固後、得られたコラーゲン糸を、特開2000-93497号公報の記載に準ずる方法に従って積層させコラーゲン層状不織布を得た。次に、得られたコラーゲン層状不織布をクリーンベンチ内で風乾させた後に、そのまま実施例1(2)と同じバキュームドライオープン中にて減圧下（1torr以下）、120℃、24時間の条件で、熱脱水架橋反応を施した。架橋反応終了後、架橋されたコラーゲン層状不織布の糸間の隙間を埋めるために、バインダー処理として、コラーゲン1重量%水溶液をコラーゲン不織布に塗り込んだあと、乾燥を行った。続いて、塗り込み操作と乾燥操作を3回繰り返した後、実施例1(2)と同じバキュームドライオープンで120℃、12時間の条件で、熱脱水架橋反応を施した。次に7.5重量%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クリーンベンチ内で風乾させ、コラーゲン不織布からなる組織再生補綴膜の生分解性基材層（10cm×10cm）を得た。

#### 【0049】

##### (4) 組織再生補綴膜の作製

実施例1(1)で得られた癒着防止スポンジを、実施例1(2)で得られたコラーゲン不織布からなる生分解性基材層上にコラーゲンとヒアルロン酸との混合物を含む溶液を塗



布し、癒着防止層と生分解性基材層を接着した。クリーンベンチ内で風乾させた後、実施例 1 (2) と同じバキュームドライオープン中にて減圧下 (1 t o r r 以下)、110℃で 24 時間加熱し、熱脱水架橋反応を行うことで、組織再生補綴膜を得た。

#### 【0050】

##### (5) 滅菌処理

実施例 1 (2) 及び実施例 1 (4) で作製した癒着防止補助膜及び組織再生補綴膜に、照射線量 25 k G y の条件で $\gamma$ 線滅菌を施した。

#### 【0051】

##### 実施例 2：癒着防止実験

##### (1) 心膜欠損作製

雄ビーグル犬 (体重 9.4 k g) 1 頭を持続麻酔下で左肋間開胸し、心臓を露出させ、続いて心臓表面を覆う心膜を約  $4 \times 4 \text{ cm}^2$  切除して心膜欠損を作製した (図 4)。

#### 【0052】

##### (2) 癒着防止補助膜の配置

次に心膜欠損部を通して実施例 1 で作製した癒着防止補助膜を約  $5 \times 5 \text{ cm}^2$  にトリミングして挿入し、心臓表面に配置した (図 5)。

#### 【0053】

##### (3) 組織再生補綴膜の配置

実施例 1 で作製した組織再生補綴膜を、約  $5 \times 5 \text{ cm}^2$  にトリミングし、注射用滅菌蒸留水中に約 5 ～ 10 分間浸漬して十分に軟化させた後、実施例 2 (1) で作製した心膜欠損に連続縫合にて縫合固定した (図 6)。その後閉胸し、3 ヶ月間経過観察を行った。

#### 【0054】

##### (4) 実験結果

3 ヶ月間の経過観察中、実施例 2 (1) ～ (3) のビーグル犬には特に異常は認められず、健康な状態の維持が確認された。3 ヶ月経過時点で正中切開にて再開胸し、評価を行ったところ、心膜欠損部には心膜様の膜状物が再生していた (図 7)。また、心膜と心臓の癒着はなく (図 8)、心膜と肺とはごく一部で癒着が発生するにとどまった (図 9)。

#### 【0055】

##### 比較例 1：癒着防止実験

##### (1) 心膜欠損作製

雄ビーグル犬 1 頭 (体重 10 k g) を持続麻酔下で左肋間開胸し、心臓を露出させ、続いて心臓表面を覆う心膜を約  $4 \times 4 \text{ cm}^2$  切除して心膜欠損を作製した (図 10)。

#### 【0056】

##### (2) 癒着防止膜 (既製品) の配置

比較例 1 (1) で作製された心膜欠損に対し、約  $5 \times 5 \text{ cm}^2$  にトリミングした市販の延伸ポリテトラフルオロエチレン (e P T F E) 製の癒着防止膜であるゴアテックス (登録商標) を連続縫合固定した (図 11)。その後閉胸し、3 ヶ月間経過観察を行った。

#### 【0057】

##### (3) 実験結果

3 ヶ月間の経過観察中、比較例 1 (1) ～ (2) のビーグル犬には特に異常は認められず、健康な状態の維持が確認された。3 ヶ月経過時点で正中切開にて再開胸し、評価を行ったところ、ゴアテックス (登録商標) は肺、心臓に対して重度の癒着を形成していた (図 12、13)。また、心膜様の膜状物の形成は見られなかった。

#### 【0058】

実施例 2 及び比較例 1 の結果から、本発明の癒着防止キットが既製品の癒着防止膜に比較して優れた癒着防止能を有し、かつ既製品には無い、心膜欠損に心膜を再生する機能を有することが判明した。

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0059】

本発明は、片面に設けた生分解性基材層およびもう一方の片面に設けた癒着防止層の少

なくとも2層からなる組織再生補綴膜と、片面に癒着防止層を設けた少なくとも1層からなる癒着防止補助膜を含む癒着防止用キットを提供する。該キットを使用した癒着防止方法によれば、実質的に損傷または欠損部が再生する際に周辺組織と物理的に接触する部分がなく、従来ではなし得なかった癒着防止効果を有する。さらに組織再生補綴膜の生分解性基材層による効率的な組織再生を可能とする。

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【0060】

【図1】本発明の癒着防止用キットを使用した癒着防止方法の概念図。

【図2】本発明の癒着防止用キットを使用した図1とは異なる癒着防止方法の概念図。

【図3】従来の癒着防止膜を使用した癒着防止方法の概念図。

【図4】実施例2における雄ビーグル犬心膜の欠損部の写真。

【図5】雄ビーグル犬の心臓表面に配置した癒着防止補助膜の写真。

【図6】雄ビーグル犬の心膜に縫合した組織再生補綴膜の写真。

【図7】雄ビーグル犬心膜の欠損部に本発明の癒着防止用キットを適用後、3ヶ月経過した時の心膜の写真。

【図8】図7における心膜－心臓間の写真。

【図9】図7における心膜－肺間の写真。

【図10】比較例1における雄ビーグル犬心膜の欠損部の写真。

【図11】雄ビーグル犬の心膜に縫合した市販のePTFE製癒着防止膜の写真。

【図12】雄ビーグル犬心膜の欠損部に市販のePTFE製癒着防止膜を適用後、3ヶ月経過した時の心膜－心臓間の写真。

【図13】雄ビーグル犬心膜の欠損部に市販のePTFE製癒着防止膜を適用後、3ヶ月経過した時の心膜－肺間の写真。

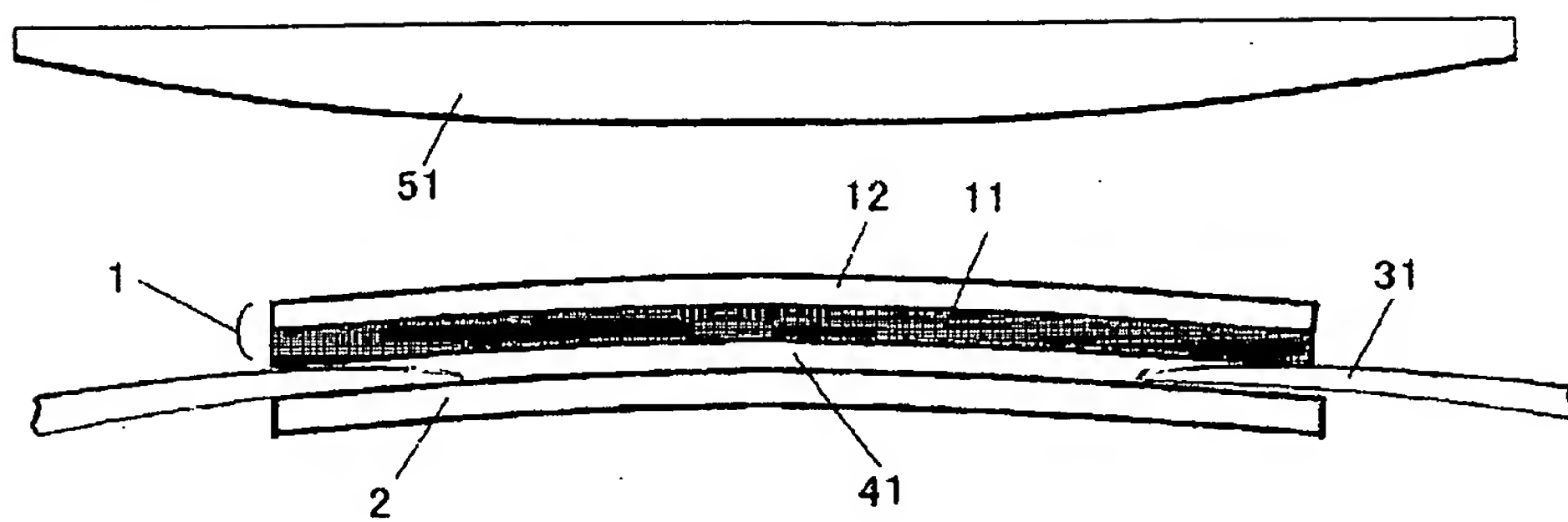
#### 【符号の説明】

##### 【0061】

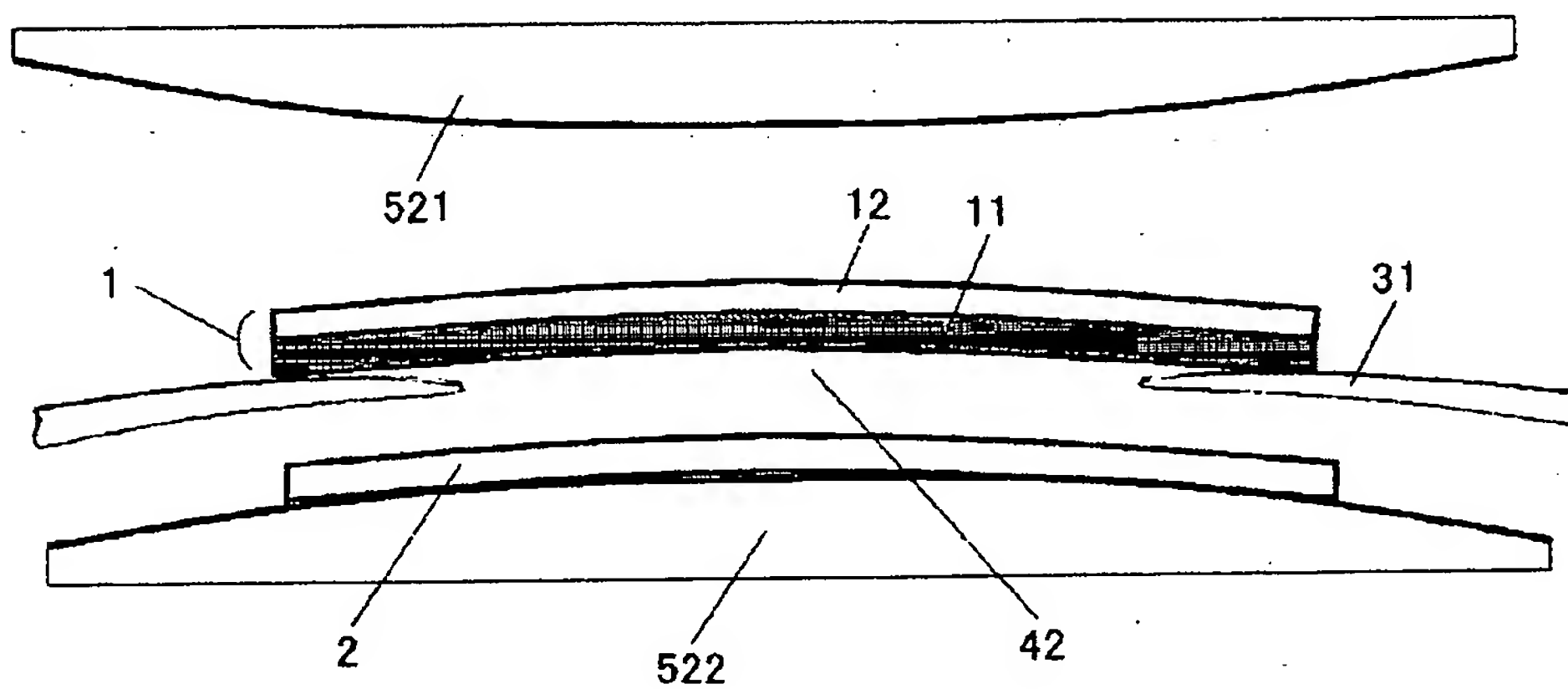
- 1 組織再生補綴膜
- 1 1 組織再生補綴膜の生分解性基材層
- 1 2 組織再生補綴膜の癒着防止層
- 2 癒着防止補助膜（癒着防止層）
- 3 1 膜状、管状または袋状の組織
- 3 2 膜組織
- 4 1 膜状、管状または袋状の組織の欠損部
- 4 2 膜組織の欠損部
- 5 1 膜状、管状または袋状の組織外部の周辺組織
- 5 2 1、5 2 2 膜組織の周辺組織
- 6 従来の癒着防止膜

【書類名】 図面

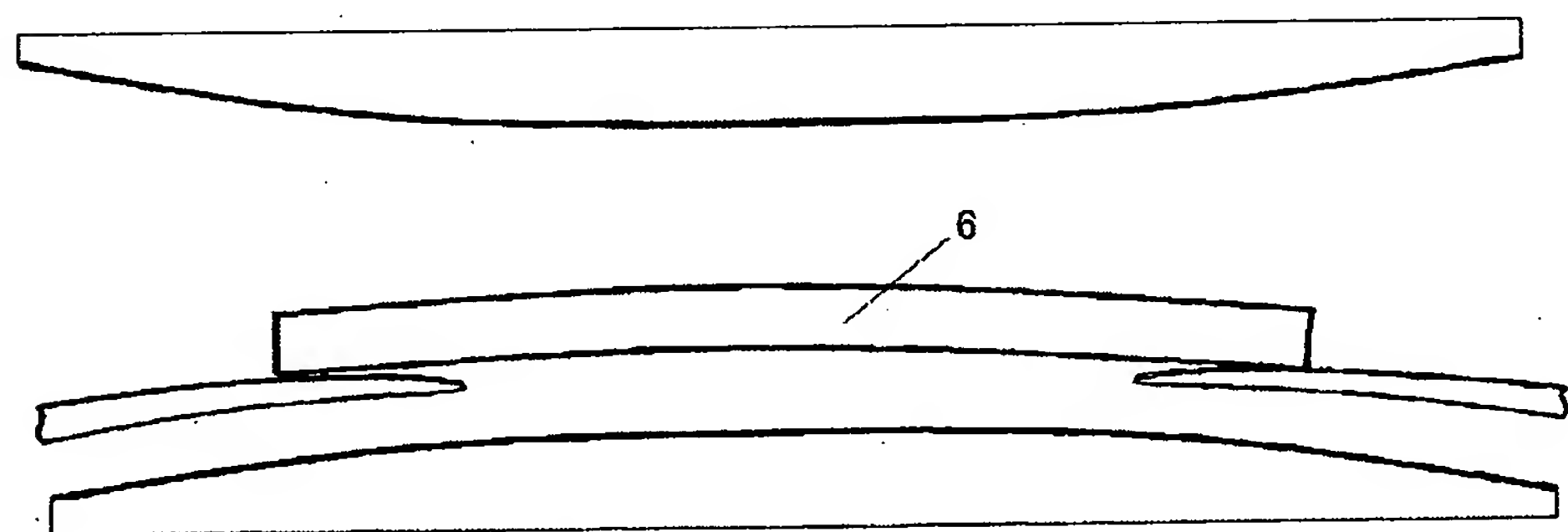
【図 1】



【図 2】

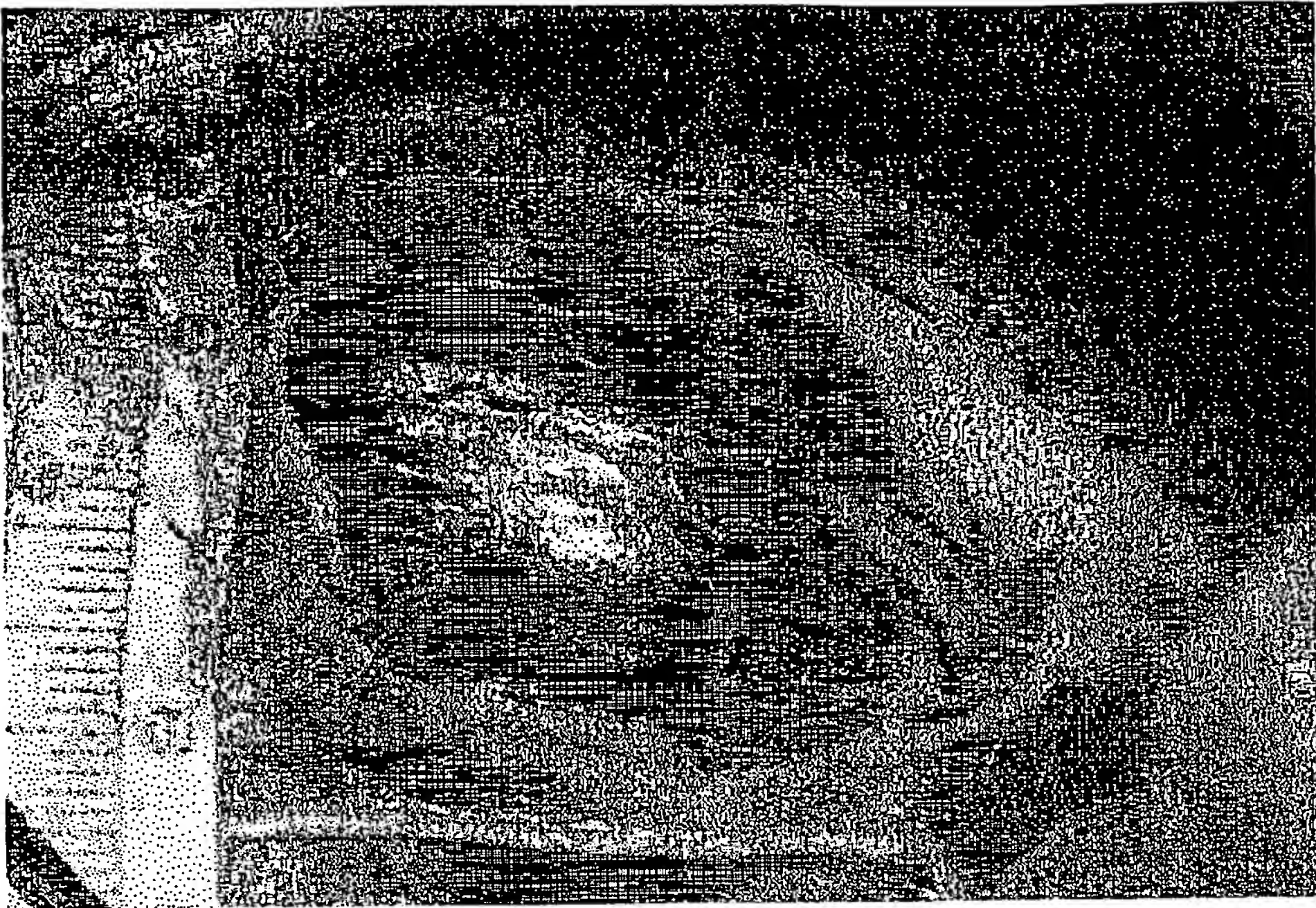


【図 3】

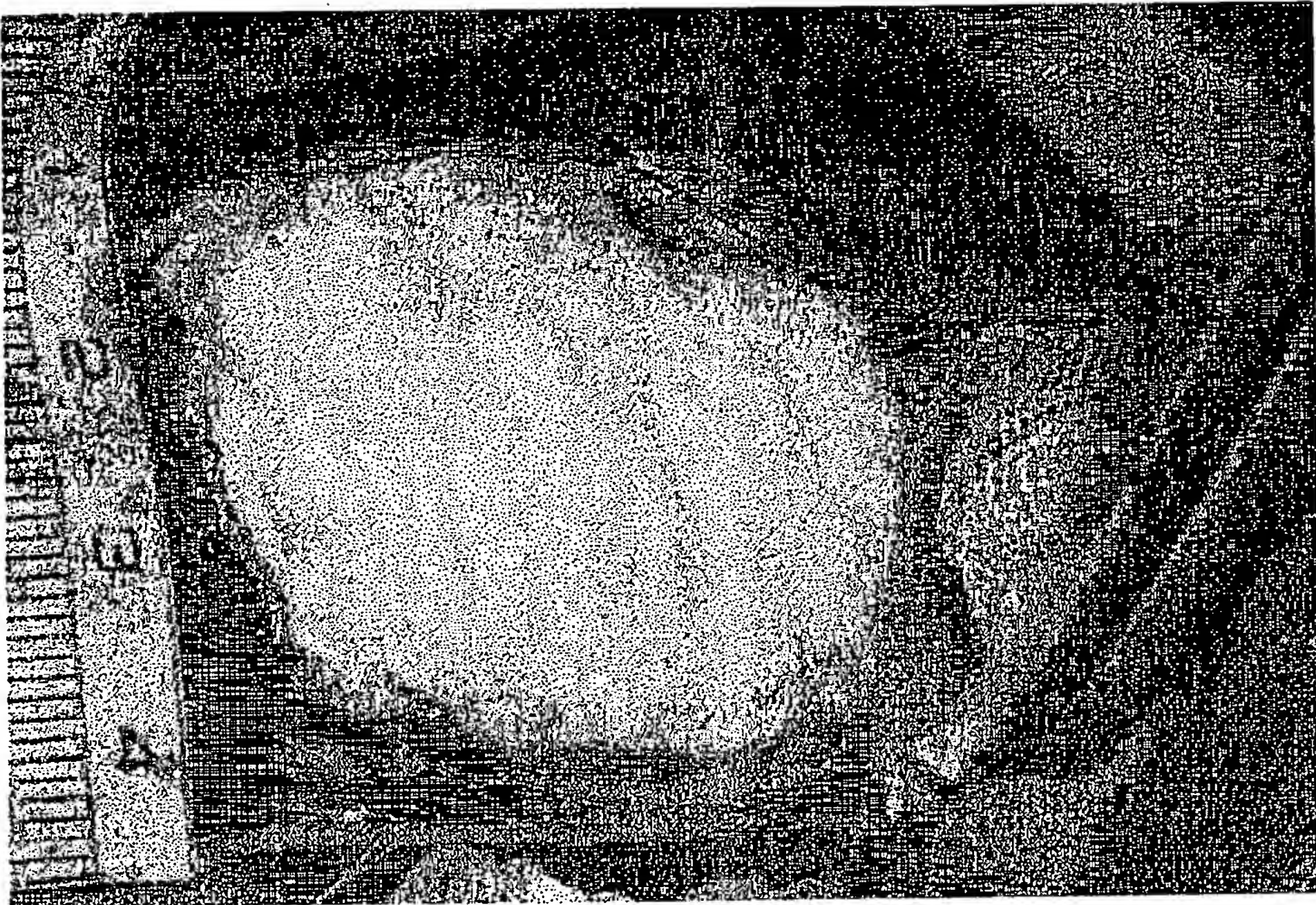




【图 4】

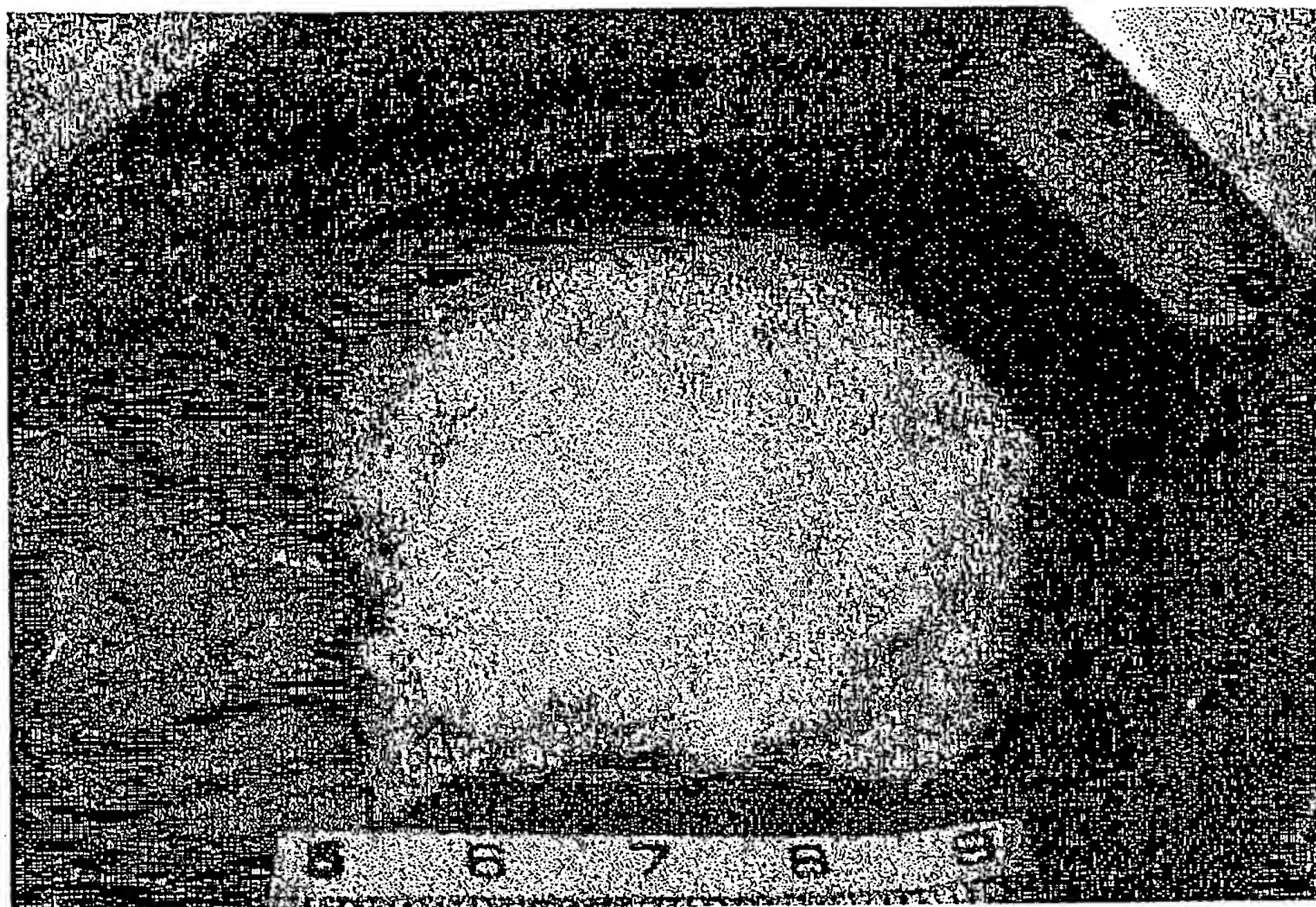


【图 5】

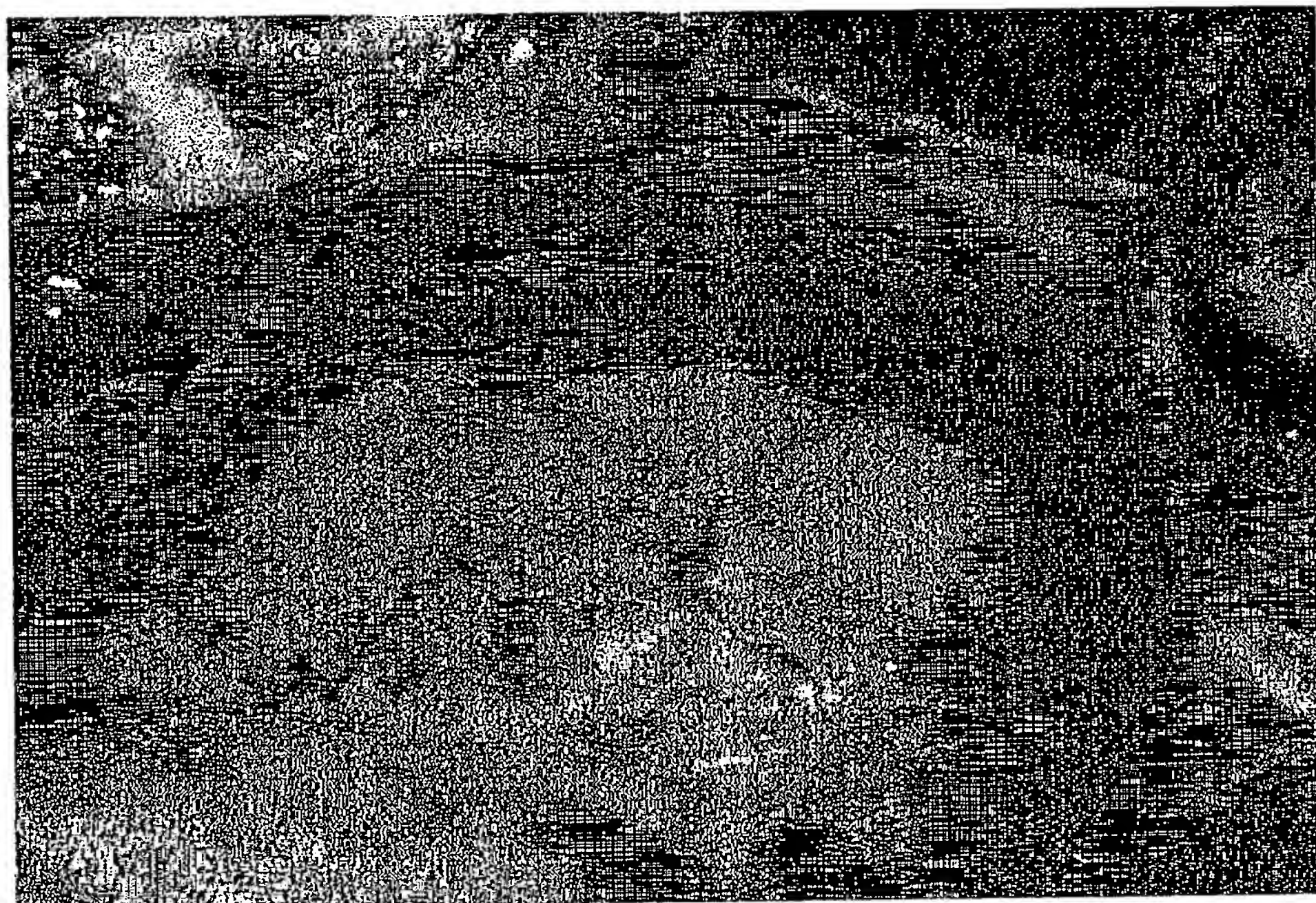




【图 6】

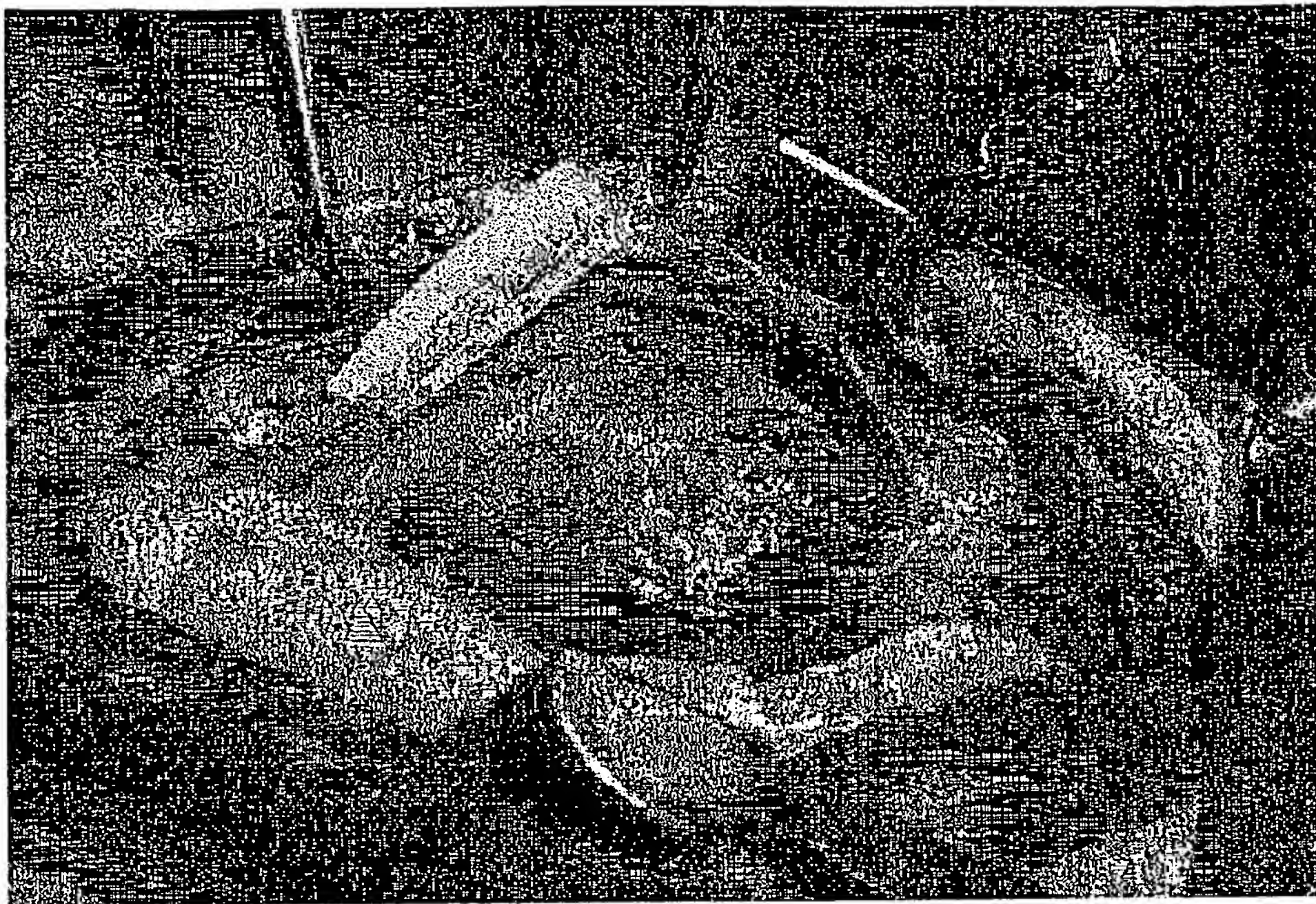


【图 7】

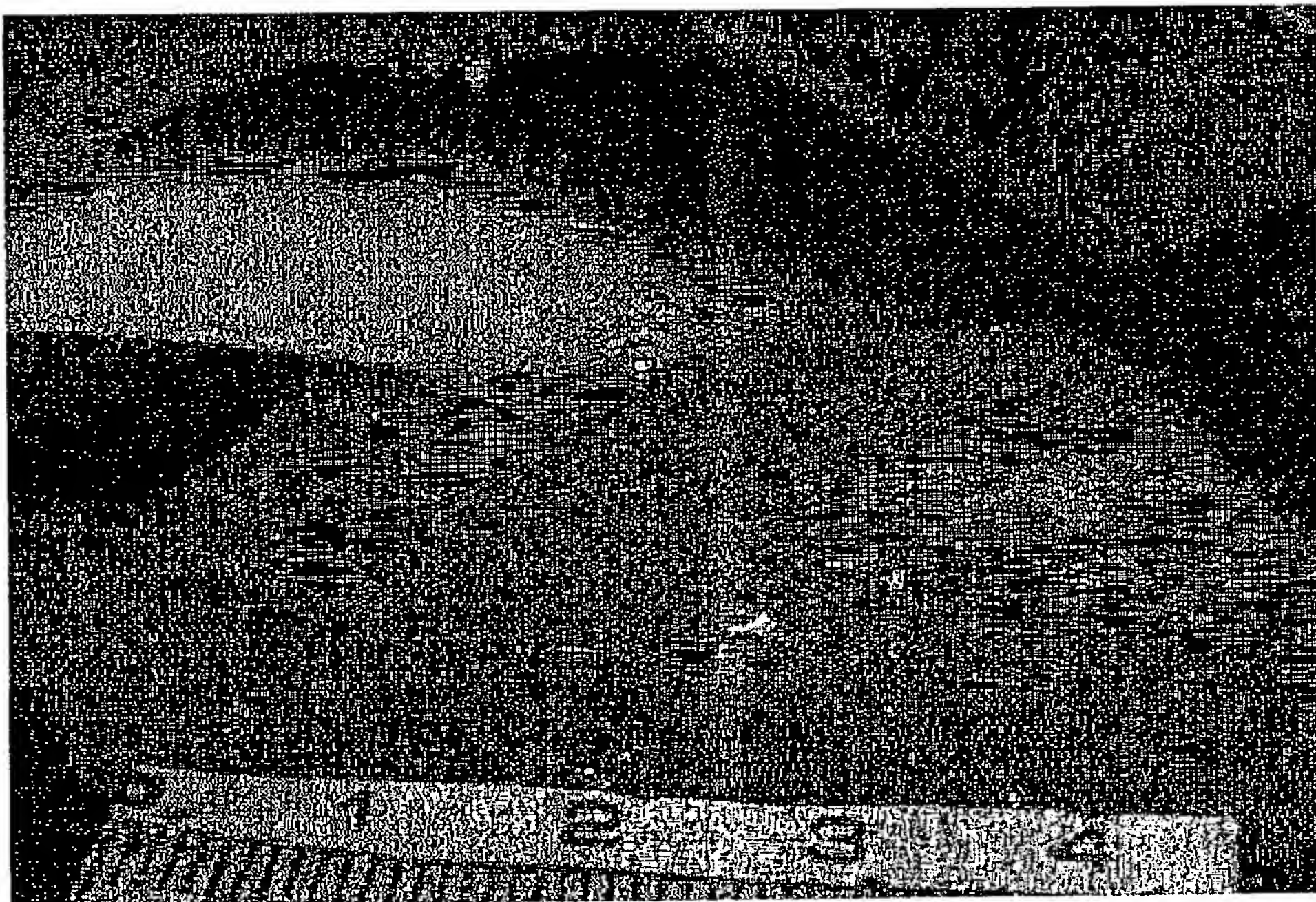




【图 8】



【图 9】





【图 10】



【图 11】

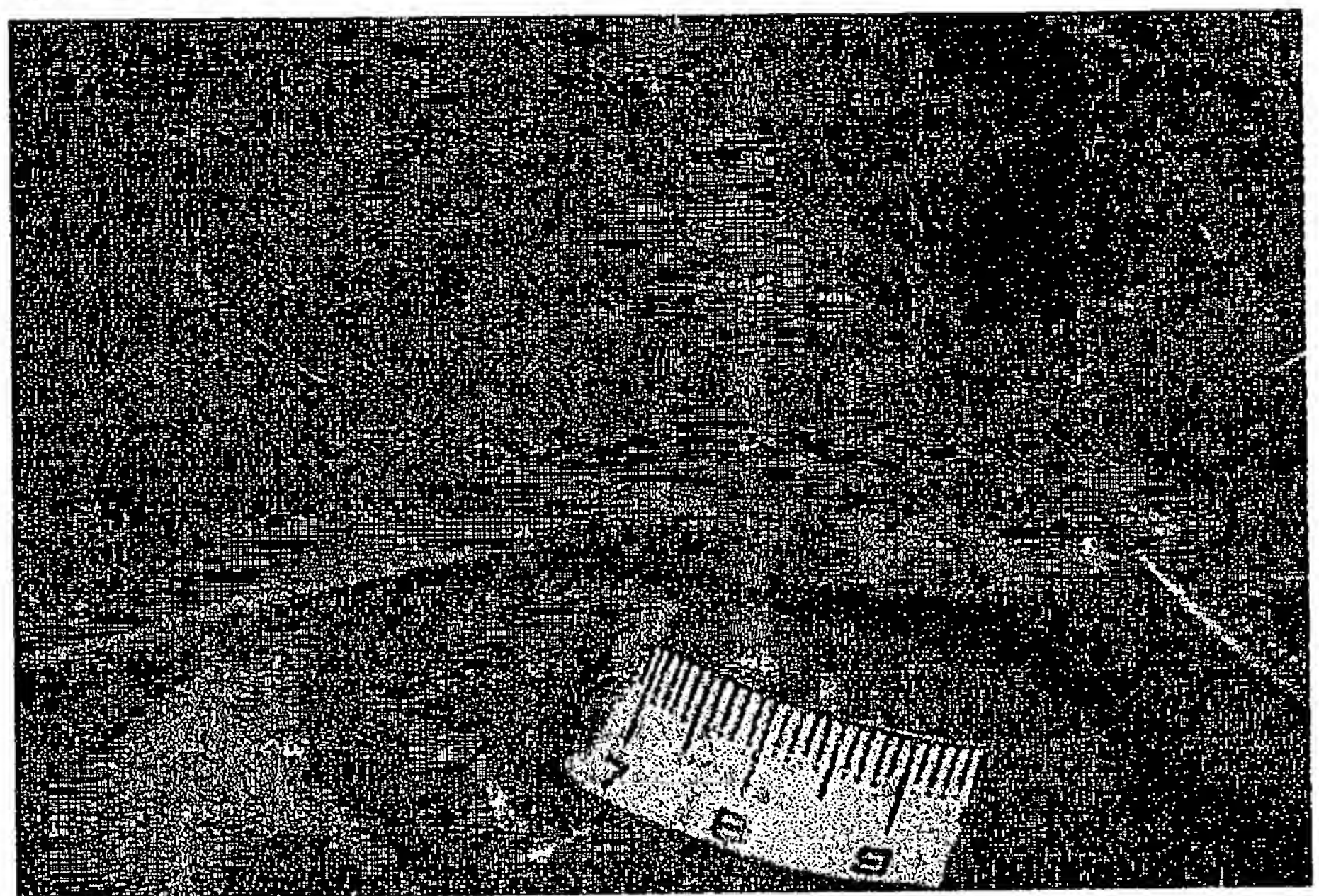




【图 1 2】



【图 1 3】



From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT**NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

AOKI, Issei  
c/o NIPRO CORPORATION, 9-3, Honjo-nishi, 3-chome,  
Kita-ku, Osaka-shi, Osaka  
5318510  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 24 June 2005 (24.06.2005)	
Applicant's or agent's file reference 17161	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP05/006369	International filing date (day/month/year) 31 March 2005 (31.03.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 31 March 2004 (31.03.2004)
Applicant	NIPRO CORPORATION et al

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. *(If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. *(If applicable)* An asterisk (\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
31 March 2004 (31.03.2004)	2004-102638	JP	20 May 2005 (20.05.2005)
13 September 2004 (13.09.2004)	2004-264902	JP	20 May 2005 (20.05.2005)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No. +41 22 740 14 35	Authorized officer  Singh-Gautam Virendra  Facsimile No. +41 22 338 70 10 Telephone No. +41 22 338 8036
---	--